

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 - N° 199

LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

Etat actuel de la question

THESE
présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 21 décembre 1965

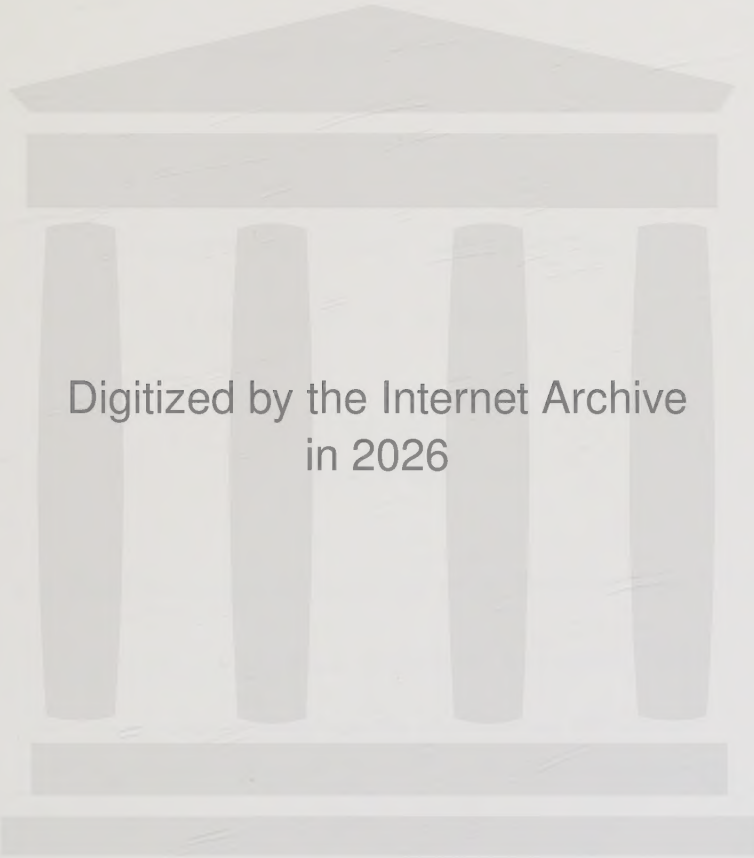
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gérard PEYREFITTE

né le 13 février 1938 à PARIS (XIV)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 - N° 199

LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

Etat actuel de la question

THESE
présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 21 décembre 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gérard PEYREFITTE

né le 13 février 1938 à PARIS (XIV)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire



FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : M. M. LEVRAT
M. L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - MOURIQUAND - GARIN - GATE - MARTIN -
GABRIELLE - SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET -
POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie
CREYSSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B

MM. GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
MATHIEU	Clinique gynécologique
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
VINCENT D.	Biochimie appliquée
X	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
X	Chimie biologique et médicale
X	Clinique médicale infantile
X	Clinique chirurgicale B

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Pathologie métabolique et rénale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail
THIVOLET	Hygiène

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
De MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique

MM. MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BERTHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
COLIN	Médecine légale
BERTRAND	Chimie biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FLANDROIS	Physiologie
VIALIER-RAYNARD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

AGREGES EN EXERCICE

MM. MARION Pierre	Chirurgie générale
BONAMOUR	Ophthalmologie
De MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophthalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
MOUNIER - KUHN	Chirurgie générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie
NOTTER	Gynécologie obstétricale

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. le Professeur A. BERTOYE

Assesseurs :

- M. le Professeur L. ROCHE
- M. le Professeur Agrégé B. SCHOTT
- M. le Professeur Agrégé R. MALLEIN
- M. le Professeur Agrégé P. VINCENT

Il ne faut pas toujours dire tout,
car ce seroit sottise; mais ce qu'on dit,
il faut qu'il soit tel qu'on le pense,
autrement, c'est meschanceté.

Montaigne, Essais 2.XVII

NOUS DEDIONS CETTE THESE :

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Nous lui devons tout.
L'espoir de lui apporter quelque joie
fut tout le secret de ce travail.

Nous l'aimons et le lui redisons.

A MA FEMME

L'amour qui nous unit
a été pour nous une aide inestimable.

Nous avons été ému par son affectueuse
collaboration à ce travail qui lui est
particulièrement dédié.

A MA FILLE

Joie récente de notre foyer.

A MA FAMILLE ET A MA BELLE-FAMILLE

A M. H. DOMERC

Il n'y a pas de meilleure forteresse
que l'affection...

Machiavel, Le Prince, XX

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. BERTOYE
Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses.

Il a bien voulu nous confier
les observations de son Service.

Il nous a fait un grand honneur
en acceptant la présidence de cette
thèse.

Nous regrettons de n'avoir pu
bénéficier de son enseignement dans
les Hôpitaux.

Qu'il nous soit permis de lui
témoigner ici toute notre gratitude
et notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur L. ROCHE

Professeur de Médecine Légale et Déontologie

Nous avons eu le privilège
de bénéficier de son enseignement
à la Faculté.

Nous le remercions de l'honneur
qu'il nous fait de juger ce travail
et lui exprimons notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé B. SCHOTT

Médecin des Hôpitaux

Nous lui sommes reconnaissant de
l'attention qu'il a bien voulu nous
porter en acceptant de faire partie
de notre jury.

En hommage respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé R. MALLEIN

Pharmacien des Hôpitaux

Nous savons tout l'intérêt
qu'il porte à cette question.

Nous lui sommes respectueusement reconnaissant
d'avoir bien voulu siéger
parmi nos Juges.

Monsieur le Professeur Agrégé P. VINCENT

Médecin Biologiste des Hôpitaux.

Nous le remercions très respectueusement
de la confiance qu'il nous a témoignée
en nous proposant ce passionnant sujet
de thèse.

Il nous a toujours accueilli avec
bienveillance. Sa compétence, sa
courtoisie, ses encouragements ont
été pour nous d'un grand réconfort.

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur BORON
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A Monsieur le Médecin Général CAMELIN
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur du Service de Santé de la VIII^e Région Militaire

A Monsieur le Médecin Colonel GROSSETETE
Bactériologiste des Hôpitaux des Armées
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A Monsieur le Médecin Colonel MARTRE
Bactériologiste des Hôpitaux des Armées
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire H. Vincent de DIJON

A Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel CHENILLET
Spécialiste des Hôpitaux des Armées
Chef du Service de Radiologie de l'Hôpital Militaire H. Vincent, de Dijon

Nous avons eu le privilège
de bénéficier de ses grandes connaissances.
Qu'il trouve ici la marque
de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Médecin Commandant EHRHART
Médecin des Hôpitaux des Armées
Chef du Service de Médecine de l'Hôpital Militaire H. Vincent, de Dijon

Nous garderons un excellent souvenir
du semestre passé dans son Service,
pendant lequel nous avons beaucoup appris.
Nous avons pu apprécier sa bienveillance,
admirer son sens clinique sans défaut
et son dynamisme.
Il sait faire partager son enthousiasme actif
et crée autour de lui une atmosphère de travail,
de confiance et d'extrême cordialité.
Nous nous efforcerons de suivre son exemple.

A Monsieur le Médecin Commandant PONCELET
Chirurgien des Hôpitaux des Armées
Chef du Service de Chirurgie de l'Hôpital Militaire H. Vincent, de Dijon

Les mois passés sous sa bienveillante autorité
nous ont permis de prendre un contact
très enrichissant avec le milieu chirurgical.
Il s'est montré d'une extrême indulgence
à notre égard.
Nous avons été séduit autant par
ses qualités intellectuelles, son habileté
que par ses qualités humaines.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LYON
DES HOPITAUX CIVILS
ET DES HOPITAUX MILITAIRES

A Monsieur le Médecin Commandant GIROUD
Ex Chef de Clinique à la Faculté
Médecin des Hôpitaux des Armées

Il nous a accueilli
avec la plus grande bienveillance
et nous a permis de consulter
une observation de son Service.
Qu'il en soit vivement remercié.

A Monsieur le Pharmacien Capitaine PARADO
Pharmacien Chimiste, Chef de Laboratoire
du Service de Santé des Armées

A Monsieur le Pharmacien Lieutenant MONNIER

En témoignage de notre gratitude
pour l'aide et les conseils qu'ils nous
prodiguèrent avec tant de gentillesse
au cours de la rédaction des chapitres
de biochimie de ce travail.

A Monsieur le Médecin Capitaine MERIC
Assistant des Hôpitaux des Armées

A Monsieur le Médecin Capitaine LACOSTE
Assistant des Hôpitaux des Armées

A Monsieur le Docteur JALLADE
Interne des Hôpitaux de Lyon

Leur collaboration
nous fut très précieuse.
Avec nos remerciements.

A Mademoiselle VINIERE
Bibliothécaire de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Nous avons mis souvent
son dévouement à contribution.
Qu'elle en soit remerciée.

A TOUS MES AMIS

De l'amitié - Il faut tant de rencontres
à la bâtir... Ce n'est pas une spéciale
considération, ny deux, ny trois, ny quatre,
ny mille : c'est ce je ne sais quelle
quintessence de tout ce mélange...

Montaigne, Essais I - XXVIII

INTRODUCTION

Les porphyries sont en plein centre de l'actualité. Trois réunions scientifiques internationales : Colloque de SACLAY (1960), VII^e Congrès Neurologique (1962). Symposium de CAPETOWN (1963) : deux récentes monographies : BENARD, GAJDOS et Madame GAJDOS-TÖRÖK (1958). GOLDBERG et RIMINGTON (1962) témoignent de l'intérêt que suscitent ces affections auprès des cliniciens et des chercheurs.

Cela ne tient pas uniquement au fait que les porphyries constituent un groupe d'affections qui posent de difficiles problèmes nosologiques, et dont la physiopathologie et les circonstances étiologiques sont encore mal connues, la thérapeutique souvent impuissante. Il est également certain que leur caractère exceptionnel a été rectifié. les statistiques actuelles évaluant leur fréquence dans la plupart des pays à 1.5 pour 100.000 habitants.

Au sein de ces maladies qui apparaissent comme résultant d'un trouble du métabolisme de certains pigments, les porphyrines, la porphyrie aiguë intermittente retient particulièrement l'attention. Son étude a entraîné, au cours de ces dernières années, un nombre impressionnant de publications. Pourquoi donc écrire encore une thèse sur ce sujet ?

- Tout d'abord, pour grouper ici 8 observations inédites recueillies pour la plupart dans le Centre des Insuffisants Respiratoires de l'Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon.

- Ensuite, pour tenter une revue d'ensemble de cette question, basée sur les acquisitions récentes.

- Enfin pour insister d'une part sur les multiples problèmes diagnostiques que pose cette curieuse affection. d'autre part sur les facteurs susceptibles de la déclencher ou de l'aggraver. Les éléments que nous apportons ici n'ont certes

rien de révolutionnaire mais, présentés sous un angle essentiellement pratique, ils voudraient simplement aider à ne pas méconnaître cette entité et à éviter de graves erreurs thérapeutiques.

Aussi, après avoir rappelé, en les réduisant au strict minimum, les notions biochimiques, nosologiques et physiopathologiques, nécessaires à une meilleure compréhension de la maladie, nous exposerons avant tout les problèmes cliniques qui s'attachent à la porphyrie aiguë intermittente. Dans le chapitre traitant du diagnostic biologique, nous avons pensé opportun de décrire techniquement les examens de laboratoire qui en marquent les étapes. N'étant en rien capable en la matière, nous avons demandé à Monsieur le Pharmacien Capitaine PARADO et à Monsieur le Pharmacien Lieutenant MONNIER de nous aider à rédiger ce chapitre. Nous les remercions d'avoir accepté. Quant aux données d'anatomo-pathologie, nous les avons abordées uniquement par souci de faire une étude complète ; nous n'avons fait que reprendre les notions exposées par LAPRESLE lors d'une récente publication (1).

Avant d'entreprendre cette étude, nous voudrions encore témoigner notre gratitude à Monsieur le Professeur Agrégé P. VINCENT pour la collaboration qu'il nous accorda si généreusement dans l'édification de ce travail.

PREMIERE PARTIE

GENERALITES SUR LES PORPHYRIES

- Chapitre I : Historique.
- Chapitre II : Etude biochimique des porphyrines.
- Chapitre III : Etude nosologique des porphyries.

Chapitre I

HISTORIQUE

L'histoire des porphyries remonte à un siècle environ. Les principales étapes en ont été marquées par les noms de GÜNTHER, de HOPPE-SEYLER, de FISCHER, en Allemagne ; de WALDENSTRÖM en Suède ; de SCHMID, SCHWARTZ, WATSON aux Etats-Unis ; de RIMINGTON en Angleterre ; de H. BENARD, GAJDOS et Madame GAJDOS, de CANIVET, de GARCIN et LAPRESLE en France. Leurs travaux aux progrès ininterrompus, nous ont apporté le meilleur de nos connaissances sur les porphyries.

Les précurseurs.

C'est en 1867, avec une expérience de laboratoire, que commence leur étude. TUDICHUM (2) faisait agir un acide fort sur du sang ; il note que le produit restant, débarrassé de son fer, est une substance rouge pourpre, fluorescente. En raison de son origine extractive et de sa couleur, HOPPE-SEYLER (3), quatre ans plus tard, donnera à ce produit le nom d'hématoporphyrine. Il ne soupçonne sans doute pas qu'il a créé ainsi un terme appelé à désigner bientôt un grand chapitre de la biochimie normale et pathologique.

En 1874, SCHULTZ et BAUMSTARK (4) semblent bien avoir rapporté avant la lettre la première observation connue de porphyrie congénitale.

En 1889, STOKVIS (5) décrit dans les urines foncées d'un malade ayant absorbé du Sulfonal, une matière colorante, qu'il pense être un pigment voisin de l'hématoporphyrine. Avec cette observation, on voit poindre très tôt la notion d'une intoxication dans le genèse de certaines porphyries. En fait, dans le cas particulier, il s'agit d'intoxication révélatrice.

L'étape clinique.

C'est d'abord l'ère confuse des porphyrinuries avec les deux cas rapportés par RANKING et PARDINGTON (6) en 1890. Ces auteurs publient en effet l'observation de deux malades qui (sans avoir pris de Sulfonal) présentèrent des crises abdominales douloureuses, des manifestations nerveuses avec émission d'urines rouge foncé contenant un pigment voisin de l'hématoporphyrine. En 1892, GARROD (7) fait une étude d'ensemble des "porphyrinuries". La porphyrie est, pour lui un "inborn error of metabolism". CAMPBELL (8) en 1898, rapporte un autre cas "d'hématoporphyrine" avec troubles nerveux. Huit ans plus tard, LINSER (9) note une "hématoporphyrinurie" importante dans plusieurs cas d'hydropisie estivale.

Mais la première observation qui permet d'isoler la porphyrie comme une entité morbide, date de 1912. C'est alors, en effet, que GÜNTHER (10) isole la forme congénitale à séméiologie cutanée, qui portera dès lors son nom. (Maladie de Günther), en partant du cas célèbre d'un malade de 18 ans, Mathias Pétry. En 1912 également, BARKER et ESTES (11) rapportent des observations de la forme abdominale et reconnaissent le caractère familial de l'affection. BOSTROEM (12) décrit, en 1920, la forme nerveuse. Deux ans plus tard, GÜNTHER (13), après avoir rassemblé et revu toutes les observations connues "d'hématoporphyrine", donne, dans une importante étude d'ensemble, la première classification des faits cliniques disparates.

En 1937, WALDENSTRÖM (14) réunit dans sa thèse inaugurale, devenue classique, l'analyse minutieuse de 150 cas dont plus de 100 observations personnelles. Il propose une nouvelle classification clinique et montre l'intérêt de l'uroporphyrine dont la présence anormale dans l'urine est pathologique et caractérise essentiellement les porphyries.

L'ère biochimique et expérimentale.

Parallèlement à ces études cliniques, Hans FISCHER et ses collaborateurs poursuivirent de 1915 à 1945, une étude biochimique approfondie des porphyries qui représente une des meilleures parts de nos connaissances sur ce sujet. WALDENSTRÖM, en 1937, découvrit dans les urines des sujets atteints de porphyrie dite aiguë l'uroporphyrine III et son chromogène, le porphobilinogène, dont la nature monopyrrolique ne fut reconnue qu'en 1954 par RIMINGTON (15). SHEMIN (16) d'une part, NEUBERGER (17) d'autre part et leurs collaborateurs isolèrent en 1953 l'acide delta-amino-lévalinique précurseur du porphobilinogène et précisèrent grâce à l'emploi des isotopes radio-actifs les étapes successives de la synthèse des porphyrines.

Entre les deux guerres mondiales, les travaux physiopathologiques de BORST et KÖNIGSDORFER (18), de CARRIE (19), de KAMMERER (20), de SCHUMM (21), de VANNOTI (22), apportent de nouvelles connaissances importantes.

Au cours de ces quinze dernières années, l'emploi de la chromatographie sur colonne et sur papier permet à l'Ecole de RIMINGTON de porter les méthodes analytiques à un degré remarquable de sensibilité et de précision. A la suite de publications importantes, les médecins deviennent "porphyrien"

conscious " (RIMINGTON) et les observations se multiplient dans chaque pays, les nombreux nouveaux cas minutieusement étudiés, rendent de plus en plus incertaines les frontières entre les différentes formes de la porphyrie que les auteurs classiques ont essayé de codifier dans des classifications trop rigides.

En 1952, SCHMID et SCHWARTZ (23) réalisent pour la première fois une véritable porphyrie expérimentale chez le lapin et ouvrent un vaste champ aux investigations nouvelles.

Sur le plan thérapeutique.

GAJDOS (24-25) après avoir établi expérimentalement son effet inhibiteur sur la synthèse de l'acide amino-lévulinique, a proposé l'administration d'acide adénosine - 5 - monophosphorique chez les porphyriques et noté des résultats satisfaisants (26).

Les travaux français.

La première observation anatomo-clinique de porphyrie est due à COUR - COUX, LHERMITTE et BOULANGER-PILLET (27) en 1929. Parmi les études d'ensemble consacrées à ce sujet nous citerons celles de HERNANDO (28), de GAJDOS (29), de LAPRESLE (30), de RAMBERT et CANIVET (37), de BENARD et GAJDOS (32).

Chapitre II

ETUDE BIOCHIMIQUE DES PORPHYRINES

Les porphyrines sont très répandues dans la nature, où elles forment, entre autre, le groupement prosthétique (combinées à divers métaux) de pigments respiratoires (hémoglobines, cruorines, cytochromes, catalases, peroxydases) et de pigments non respiratoires (chloroplastines, phycobilines), tant dans le règne animal que dans le règne végétal.

A - BIOSYNTHESE DES PORPHYRINES

1 - Synthèse du porphobilinogène.

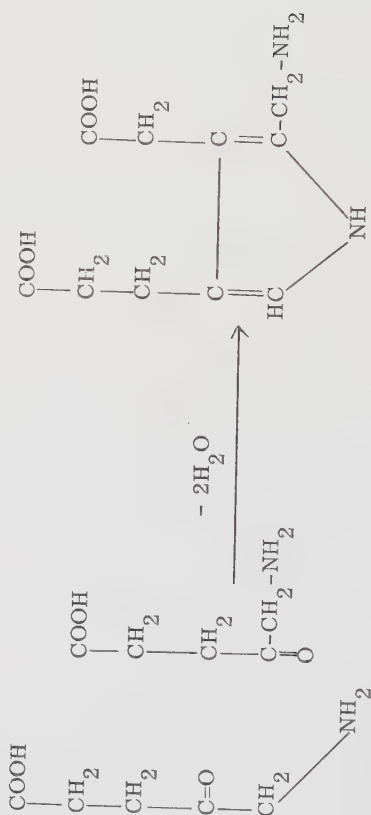
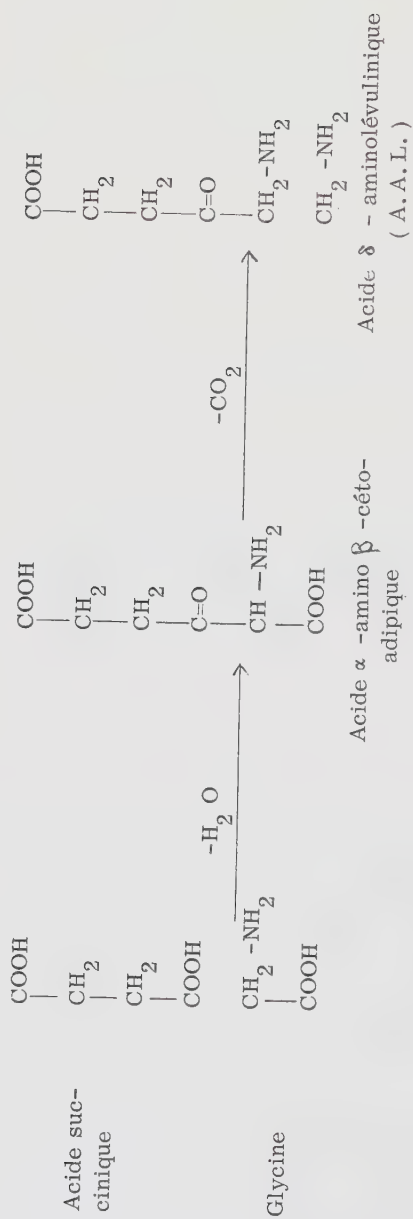
Le premier stade de la biosynthèse des porphyrines se situe au niveau des mitochondries des cellules des organes hématopoïétiques* : Il consiste en la condensation de la glycine et de l'acide succinique pour former l'acide α -amino β -cétoadipique.

La glycine est principalement élaborée dans le foie, c'est le plus simple des acides aminés. En outre, elle ne possède pas de carbone asymétrique dans sa formule, donc pas de pouvoir rotatoire.

L'acide succinique a pour précurseur l'acide acétique ; c'est un diacide en C_4 , qui est transformé en succinyl-CoA, lors de son passage dans le cycle tri-carboxylique de KREBS.

La condensation d'une molécule de glycine avec une molécule de succinyl-CoA, se fait par l'intermédiaire du phosphate de pyridoxal.

* On pense actuellement que la biosynthèse des porphyrines se fait dans tout l'organisme avec, peut-être, une prédominance dans les organes hématopoïétiques.



Biosynthèse du porphobilinogène

L'acide α -amino β -cétoadipique résultant de cette condensation, est rapidement décarboxylé et donne naissance à l'acide δ -amino-lévulinique (A.A.L.). Cette réaction est sous la dépendance de l'A.A.L. - synthétase; elle a été bien étudiée dans les micro-organismes, les érythrocytes des oiseaux, les réticulo-cytes des mammifères. Il semblerait que le fer y joue un certain rôle.

Deux molécules d'A.A.L. se cyclisent sous l'action de l'A.A.L.-déhydrase et du glutathion réduit, pour former ainsi le porphobilinogène (P.B.G.) à noyau pyrrolique. L'A.A.L.-déhydrase renfermerait du cuivre, expliquant ainsi l'action inhibitrice de l'EDTA par complexation de ce métal.

2 - Synthèse de l'uroporphyrinogène.

La porphobilinogène-désaminase, enzyme thermostable sans métal, régit la transformation de 4 molécules de P.B.G. en uroporphyrinogène.

Cette réaction n'est pas encore élucidée; il se formerait dans un premier temps un dipyrrométhane, puis un tripyrrométhane sur lequel agirait une isomérase thermolabile (ou uroporphyrinogène III cosynthétase) conduisant à l'uroporphyrinogène III, en fixant une quatrième molécule de P.B.G. avec cyclisation. Cet enzyme nécessite la présence d'une désaminase (ou uroporphyrinogène I synthétase) pour que soit formé uniquement de l'uroporphyrinogène III. En l'absence d'isomérase, de l'uroporphyrinogène I apparaîtrait. Cette carence expliquerait l'accumulation de porphyrines de type I chez un malade atteint de porphyrie érythropoïétique congénitale.

C'est d'ailleurs à ce stade que prend naissance l'appartenance irréversible des dérivés porphyriniques à l'un des types I ou III.

3 - Synthèse du protoporphyrinogène.

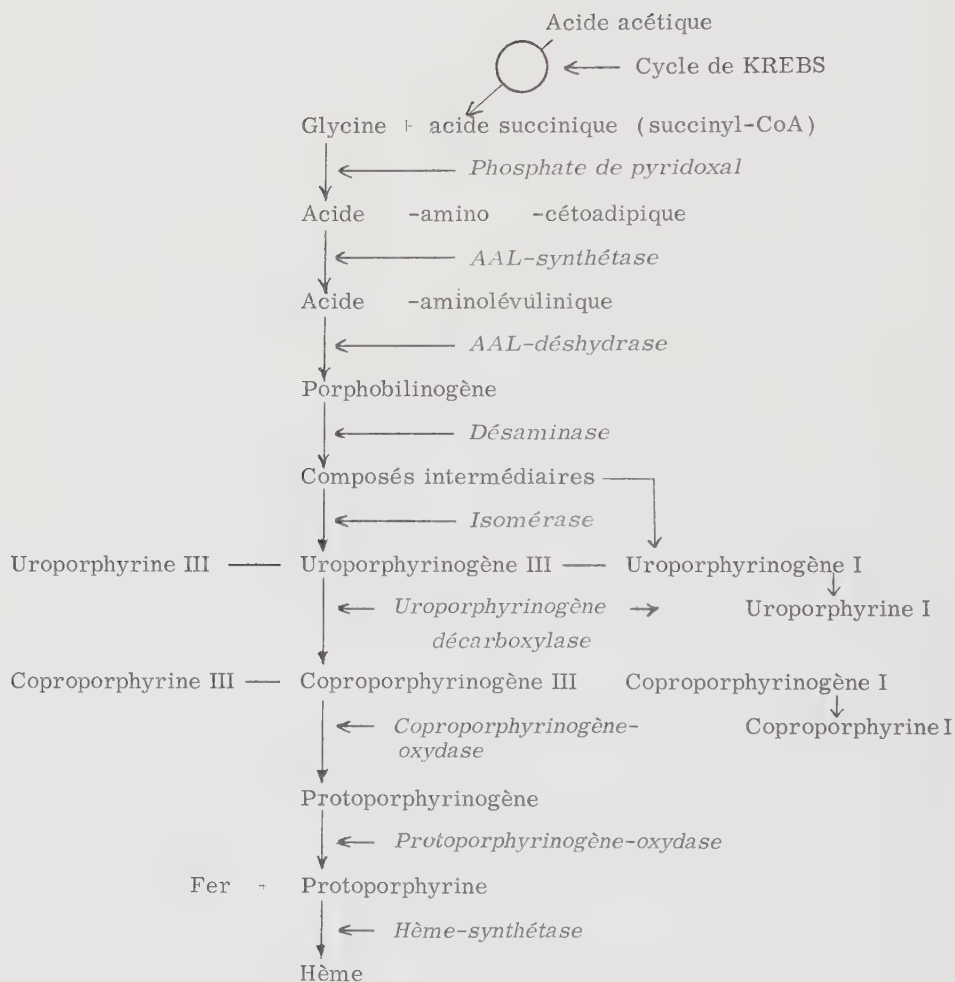
Un nouvel enzyme, l'uroporphyrinogène-décarboxylase, transforme les radicaux acétiques des uroporphyrinogènes III et I en radicaux méthyles ($-\text{CH}_3$), par décarboxylation, conduisant ainsi aux coproporphyrinogènes I et III.

A son tour, une coproporphyrinogène-oxydase, liée aux mitochondries, n'agissant que sur les isomères III, décarboxyle les 2 radicaux propioniques et les transforme en radicaux éthyliques puis vinyliques par oxydation secondaire, permettant d'arriver au protoporphyrinogène.

Ce stade de la synthèse de l'hème se passe en milieu aérobie, alors que tous les précédents ont lieu en milieu anaérobie.

Il y a lieu de noter aussi que, au fur et à mesure de la biosynthèse des porphyrines, les corps formés sont de moins en moins riches en radicaux acides ($-\text{COOH}$) :

uroporphyrinogènes	:	8	radicaux acides
coproporphyrinogènes	:	4	" "
protoporphyrinogène	:	2	" "



Biosynthèse des porphyrines.

4 - Synthèse de l'hème.

Sous l'influence de la protoporphyrinogène-oxydase, le protoporphyrinogène est oxydé en protoporphyrine. Cette dernière est enfin transformée en hème, en incorporant du fer dans sa molécule, grâce à l'hème-synthétase ou ferrochélatase, enzyme lié aux mitochondries.

5 - Synthèse des porphyrines proprement dites.

Les différentes porphyrines (isomères I et III des uro- et coproporphyrines) dérivent directement de leurs précurseurs uro- et coproporphyrinogènes, par oxydation (perte de six atomes d'hydrogène).

La biosynthèse des porphyrines conduit à la synthèse de l'hémoglobine, par l'intermédiaire de l'hème.

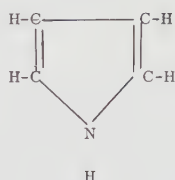
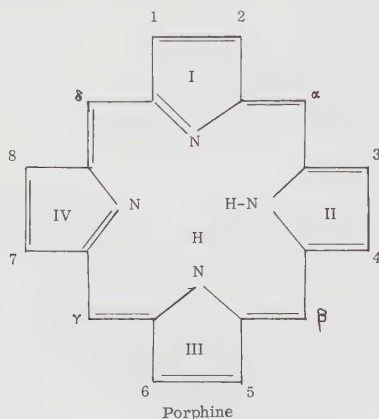
Les porphyrines n'apparaissent jamais naturellement au cours du catabolisme de l'hémoglobine : en effet, l'hémoglobine libérée de l'hématie, suit le cycle entérohépatique des pigments biliaires.

Elles ne peuvent donc apparaître que dans l'anabolisme de l'hémoglobine, à la suite d'une " erreur innée de métabolisme ", erreur due, dans la majorité des cas, à la défaillance d'un des systèmes enzymatiques en jeu.

B - STRUCTURE CHIMIQUE DES PORPHYRINES.

1 - Noyau fondamental des porphyrines : la porphine.

Du point de vue structural, les différentes porphyrines dérivent d'un noyau commun, fondamental, celui de la porphine :



Ce noyau, de formule brute $C_{20}H_{14}N_4$, a été synthétisé par Hans FISCHER; il n'existe pas dans la nature. Sur lui sont greffées les différentes chaînes latérales des porphyrines.

La porphine est formée de 4 noyaux à structure pyrrolique, reliés entre eux par des ponts méthényles ($-CH=$). En fait, un seul de ces 4 noyaux possède véritablement la configuration du noyau pyrrole dans la formule de la porphine, mais les doubles liaisons contenues forment un système de doubles liaisons conjuguées qui explique la coloration des porphyrines (du grec porphura : pourpre) et leur stabilité structurale.

2 - Substitutions sur le noyau de la porphine.

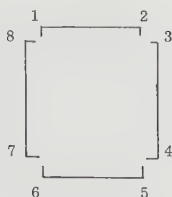
Le noyau de la porphine est soumis à une nomenclature universellement admise, dont la règle est la suivante : l'affectation de tout chiffre ou de toute lettre se fait en suivant le sens de la rotation des aiguilles d'une montre.

Les 4 noyaux pyrroliques sont numérotés en chiffres romains : I, II, III et IV.

Chacun des atomes de carbone des ponts méthényles est affecté d'une lettre grecque : α , β , γ et δ .

Les huit atomes de carbone des sommets des noyaux pyrroliques sont désignés par des chiffres arabes.

Pour rendre plus pratique la lecture des formules des porphyrines, Hans FISCHER a proposé une simplification du noyau de la porphine : il le représente sous la forme d'une croix dont les huit sommets, numérotés en chiffres arabes, figurent les huit atomes de carbone périphérique de la porphine, sur lesquels viennent se fixer les chaînes latérales des porphyrines.



Ainsi, toutes les porphyrines peuvent chimiquement être déduites de ce noyau fondamental en substituant aux atomes d'hydrogène des carbones périphériques, différentes chaînes latérales. Cependant selon leur position sur ce noyau, ces chaînes entraînent pour une même formule brute, l'apparition d'isomères.

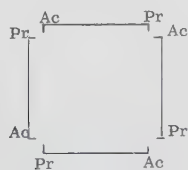
3 - Isomérisie des porphyrines

Ces isomères augmentent avec, évidemment, la multiplication des chaînes latérales de substitution; ces dernières sont au nombre de deux dans le cas des étioportophyrines et de trois dans le cas des mésoporphyrines.

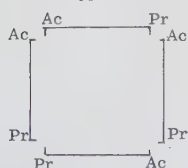
a) Etioporphyrines

Il s'agit de porphyrines possédant deux sortes de substituants; les uroporphyrines et les coproporphyrines sont rattachées à ce groupe.

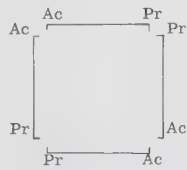
La position des substituants laisse théoriquement comme l'a démontré Hans FISCHER qui les a synthétisés, prévoir quatre isomères, les uroporphyrines I, II, III et IV, par exemple. En fait, on ne rencontre, dans la nature, que les isomères I et III.



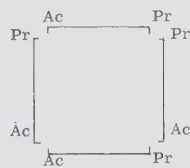
Type I



Type III



Type II



Type IV

Ac : radical acétyl : $-\text{CH}_2-\text{COOH}$

Pr : radical propanoïque : $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

Il faut noter, et ceci est valable pour toutes les porphyrines, que le fait d'appartenir à un type d'isomère impose à la porphyrine de suivre irrémédiablement le cycle métabolique du dit type. Ainsi, il est impossible à une porphyrine de type I de se transformer par la suite en métabolite de type III, sans avoir été entièrement détruite et resynthétisée sous le type III.

b) Mésoporphyrines

A ce groupe appartiennent les porphyrines qui possèdent trois sortes de chaînes latérales.

Cela entraîne l'apparition de 15 isomères, tous synthétisés par Hans FISCHER, dont la protoporphyrine, la deutéroporphyrine, l'hématoporphyrine. La protoporphyrine, précurseur immédiat de l'hème, est aussi dénommée protoporphyrine III 9, pour signifier son appartenance au type III quant aux groupements 1, 3, 5 et 8, les autres groupements étant disposés comme dans la mésoporphyrine 9.

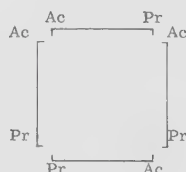
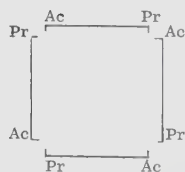
C - PRINCIPALES PORPHYRINES HUMAINES ET LEURS PRECURSEURS

Du point de vue de la physiologie et de la pathologie humaines, seuls, étant donné leur importance, seront étudiés ici, les isomères uroporphyriniques, les isomères coproporphyriniques, la protoporphyrine et leurs précurseurs.

Les isomères uro - et coproporphyriniques appartiennent au groupe des étioporphyrines, tandis que la protoporphyrine appartient à celui des mésoporphyrines.

1 - Isomères uroporphyriniques .

a) Formules



Ac : radical acétyl : $-\text{CH}_2-\text{COOH}$

Pr : radical propanoïque: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

Uroporphyrine I
Tétracétyl 1, 3, 5, 7
Tétrapropanoïque 2, 4, 6, 8
Porphine

Uroporphyrine III :
Tétracétyl 1, 3, 5, 8
Tétrapropanoïque 2, 4, 6, 7
Porphine

b) Localisation

- Uroporphyrine I : on la trouve dans les urines aux environs de 10 microgrammes par 24 heures. Elle augmente notablement dans la maladie de Günther et légèrement dans la porphyrie aiguë intermittente, et les porphyries cutanées.

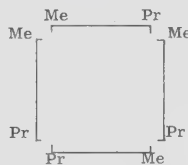
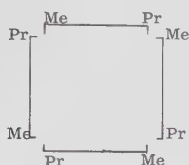
Elle peut être décelée au niveau des zones de calcification des os fœtaux. Elle peut donner des complexes métalliques soit avec le calcium (squelette), soit avec le zinc (urines) soit avec le cuivre (dans différents organes de malades atteints de porphyrie).

On rencontre aussi l'uroporphyrine I dans les coquilles de divers mollusques (*Pleria radiata*, *Pleria vulgaris*, *Pleria macroptera*, *Clanculus pharaonis*). Chez un écureuil (*Sciurus niger*), elle imprègne tout le squelette qui, sous l'influence de la lumière de WOOD, devient intensément rouge fluorescent.

-Uroporphyrine III : elle a longtemps été considérée comme un pigment pathologique chez l'homme. Sa présence dans les urines normales, en faible quantité, est maintenant établie. Sa concentration augmente d'une manière variable dans la maladie de Günther, la porphyrie aiguë intermittente, les porphyries cutanées.

2 - Isomères coproporphyriniques.

a) Formules



Me : radical méthyle : $-\text{CH}_3$

Pr : radical propanoïque : $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

Coproporphyrine I :

Tétraméthyl 1,3,5,7

Tétrapropanoïque 2,4,6,8

Porphine

Coproporphyrine III:

Tétraméthyl 1,3,5,8

Tétrapropanoïque 2,4,6,7

Porphine

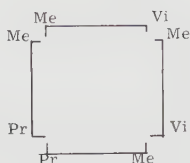
b) Localisation

On les trouve chez l'homme, dans les conditions physiologiques dans les urines, les fèces et la bile. Leur taux varie dans divers états pathologiques (maladie de Günther, saturnisme, et diverses affections hépatiques, hématoïdiques).

Sous la forme isomère I, les coproporphyrines existent chez d'autres mammifères (sérum sanguin, méconium) et aussi dans certains champignons.

3) Protoporphyrine III, 9

a) Formule :

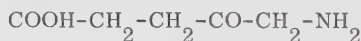
Me : radical méthyle : $-\text{CH}_3$ Vi : radical vinyle : $-\text{CH}=\text{CH}_2$ Pr : radical propanoïque : $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

Tétraméthyl 1,3,5,8, divinyl 2,4, dipropanoïque 6,7, porphine.

b) Localisation

Son importance est grande du fait que combinée au fer, elle constitue le groupement prosthétique de l'hémoglobine et de nombreux autres pigments respiratoires qui assurent le transport de l'oxygène dans l'organisme et interviennent dans de nombreuses réactions d'oxydo-réduction au sein même de la cellule. La protoporphyrine entre aussi dans la composition de la myoglobine, de la catalase, des peroxydases et de certains cytochromes.

Cette porphyrine n'est jamais excrétée dans les urines.

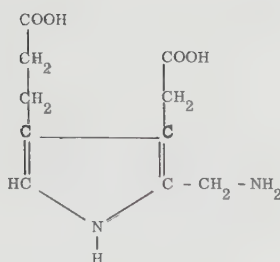
4 - Acide δ -amino-lévulinique.

L'acide δ -amino-lévulinique provient de la décarboxylation dans l'organisme de l'acide α -amino β -céto-adipique, comme nous l'avons vu dans le paragraphe concernant la biosynthèse des porphyrines. Il peut être transformé en dérivé pyrrolique sous l'influence de l'acétylcétone, qui réagit avec le réactif d'EHRlich (à base de para diméthyl-amino-benzaldéhyde), pour donner un dérivé de couleur rouge.

Son élimination urinaire est d'environ 3 milligrammes par litre. Son excrétion augmente au cours des crises de porphyrie aiguë intermittente.

5 - Porphobilinogène.

Le porphobilinogène résulte de la condensation de deux molécules d'acide δ -amino-lévulinique.



A l'état pur, il se présente sous la forme de cristaux incolores, solubles dans des solutions diluées d'ammoniaque mais insolubles dans l'eau et de nombreux solvants organiques.

En solution, le porphobilinogène se transforme, à la température du laboratoire, en un pigment rouge, se rapprochant de l'urobiline du point de vue structural : la porphobiline .

A la lumière ou après ébullition en milieu acide, le porphobilinogène se transforme en uroporphyrine.

Le réactif d'EHRlich donne avec le porphobilinogène un composé rouge, identique à celui obtenu avec l'urobilinogène, mais à la différence de ce dernier, il n'est pas extractible par le chloroforme ou le butanol normal.

En outre, la coloration obtenue avec le porphobilinogène et le réactif d'EHRlich , présente deux bandes d'absorption : à 555 et 525 millimicrons, tandis que le composé dû à l'urobilinogène n'en donne qu'une seule.

D - PRINCIPALES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES PORPHYRINES.

Elles sont insolubles dans l'eau neutre, mais se solubilisent dans l'eau alcalinisée ou acidifiée. Elles sont solubles dans le chloroforme, l'acide acétique et surtout la pyridine. Les caractères de solubilité de chacune d'entre elles dans les solvants organiques permet leur extraction et leur séparation dans les milieux biologiques : les coproporphyrines sont solubles dans l'éther, les uroporphyrines l'étant dans la cyclohexanone et l'acétate d'éthyle.

Les porphyrines sont toutes solubles dans l'acide chlorhydrique qui les extrait de leurs solutions organiques. Le "nombre chlorhydrique" (WILLSTÄTER) est le titre d'une solution d'acide chlorhydrique, en gramme pour cent, qui extrait 66 % d'une porphyrine en solution étherée. Ce nombre varie avec les différentes porphyrines.

Les propriétés optiques des solutions de porphyrines permettent de les déceler (fluorescence), ou de les identifier (spectre d'absorption) et de les doser; cependant, pour reconnaître les isomères, on est obligé d'avoir recours à des techniques d'analyses très spécialisées (chromatographie, électrophorèse).

La lumière de WOOD (ultra-violet d'environ 400 millimicrons de longueur d'onde) provoque l'émission d'une fluorescence rouge, très sensible puisqu'on peut déceler dans une solution, une concentration en porphyrine de l'ordre de 10^{-8} M.

Les solutions de porphyrines présentent des bandes d'absorption caractéristiques. On utilise cette propriété pour doser les uroporphyrines à 405 millimicrons, les coproporphyrines à 402 millimicrons (en solution chlorhydrique), après extraction élective à l'aide de solvants organiques appropriés.

E - TAUX NORMAUX DES PORPHYRINES DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES

(d'après BOUCHERAT - 33)

TABLEAU I

Les taux sont exprimés en microgrammes.

TABLEAU I

	Acide -amino lévulinique	Porphobilinogène	Uroporphyrines	Coproporphyrines	Protoporphyrine
URINES	300 pour 100 ml	100 pour 100 ml	Probablement surtout sous forme d'isomère I. de 0 à 40 par 24 h.	Probablement surtout sous forme d'isomère III. de 0 à 300 par 24 h.	Jamais éliminée dans les urines.
FECES			de 10 à 40 par 24 h.	Surtout sous forme d'isomère I. de 0 à 50 par g. de poids sec. de 100 à 1.100 par 24 h.	De 0 à 113 par g. de poids sec.
BILE				400 à 1.000 par 24 h., représentant les 2/3 à 3/4 de la quantité des porphyrines totales.	
GLOBULES ROUGES	Taux non fixés Existence douteuse		Absence	Probablement surtout sous forme d'isomère III. Pour 100 ml de globules rouges: Adulte : homme: 0,7 à 2,3 (moyenne: 1,3) femme: 0,3 à 2,3 (moyenne: 1,2) Enfant nouveau-né : moyenne 2,8 Enfant de 18 mois : moyenne 0,8	Pour 100 ml de globules rouges: Adulte homme : de 16 à 52 (moyenne : 30) femme : de 18 à 51 (moyenne : 37) Enfant nouveau-né, moyenne : 54 Enfant de 18 mois, moyenne : 32
PLASMA	19 pour 100 ml.	Existence douteuse		Représenteraient les porphyrines totales. Pour 100 ml de plasma. Adulte : 0,4 à 1,5, (moyenne: 0,8) Nouveau-né : 0,7 à 3,2 (moy. : 1,5)	

TABLEAU I - TAUX NORMAUX DES PORPHYRINES DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES
D'après BOUCHERAT (33)

Chapitre III

ETUDE NOSOLOGIQUE DES PORPHYRIES

A - DEFINITION DES PORPHYRIES.

Nous conservons celle donnée par GAJDOS en 1963 (34). On entend sous le nom de porphyries des " affections caractérisées par des troubles métaboliques, qualitatifs ou quantitatifs des porphyrines, associés à au moins un des syndromes cliniques essentiels - abdominaux, neurologiques. cutanés - ou survenus chez un sujet appartenant à une famille avec cas de porphyrie connu ".

B - CLASSIFICATIONS DES PORPHYRIES (cf. tableau II).

Nous éliminons tout d'abord un problème résolu depuis longtemps.

Les *porphyries*, maladies autonomes, doivent être formellement distinguées des *porphyrinuries secondaires*, simple augmentation dans les milieux biologiques, du taux des porphyrines déjà présentes à l'état normal. La traduction essentielle en est l'augmentation de la coproporphyrinurie. Cette modification n'est qu'un épiphénomène survenant au cours d'affections diverses et cessant avec la guérison de la maladie causale.

Cette constatation n'a qu'un intérêt très secondaire dans :

- Des affections hépatiques ; éthylisme chronique, cirrroses, tumeurs, ictère par hépatite ou par obstruction.
- Des affections hématologiques : anémies secondaires, hémolytiques et aplastiques, maladie de Biermer.

- Des maladies pulmonaires: emphysème, bronchite chronique, tuberculose silicose.
- Des maladies infectieuses et des états fébriles, en particulier la pneumonie, la maladie de Bouillaud, la scarlatine, la poliomyélite.
- Des avitaminoses : la pellagre.
- Certaines affections dermatologiques.

Les porphyrinuries secondaires aux intoxications sont plus intéressantes

- Dans l'intoxication saturnique l'augmentation de l'élimination de la coproporphyrine III est un fait pratiquement constant.
- Certaines substances médicamenteuses (hypnotiques et sédatifs en particulier) peuvent déterminer une coproporphyrinurie élevée.

La nécessité d'une classification s'est rapidement fait sentir dans le domaine des *porphyries* tant la confusion grandit parallèlement à l'amoncellement d'observations groupant, sous une même rubrique, des faits totalement différents.

1 - Jusqu'en 1950 tout paraît schématique et clair.

- GÜNTHER (13), en 1922 propose une classification : porphyrie congénitale, porphyrie aiguë intermittente, porphyrie chronique (à vrai dire, l'épithète de " cryptogénétique " mériterait d'être appliquée plus à la forme congénitale qu'à la forme chronique).

- WALDENSTRÖM (14) en 1937, donne une classification des porphyries essentiellement clinique. Il distingue dans la porphyrie aiguë plusieurs formes cliniques et il substitue le terme de porphyrie cutanée tardive au terme de porphyrie chronique. Le grand mérite de ce schéma est de donner une orientation clinique rapide et claire dans l'étude d'une maladie extrêmement polymorphe.

2 - Mais certains caractères cliniques et biochimiques ont fait réduire les trois formes principales de WALDENSTRÖM à deux. C'est ainsi que RIMINGTON (35) GRAY (36), LAPRESLE (30). RAMBERT et CANIVET (37) distinguent deux affections différentes: la porphyrie congénitale d'une part, et la porphyrie englobant les autres formes d'autre part.

WATSON et ses élèves (38) ajoutent à cette conception une proposition de nature pathogénique. Ces auteurs ont en effet remarqué qu'au cours de la maladie de Günther, la fluorescence rouge en lumière de Wood, due à l'accumulation des porphyrines, est localisée aux éléments cellulaires de la série rouge de la moelle osseuse tandis que cette fluorescence prédomine sur le tissu hépatique dans toutes les autres formes de porphyrie. Cette importante découverte leur fait distinguer :

- La " porphyrie érythropoïétique ", dans laquelle le trouble fondamental serait un excès de porphyrinogénèse dans les cellules immatures de la moelle osseuse avec comme corollaire clinique, la fréquence d'une anémie hémolytique avec splénomégalie.

- La "porphyrie hépatique", qui groupe les autres formes de porphyrie

GÜNTHER (1922)	WALDENSTRÖM (1937)	WATSON (1952)	GOLDBERG et RIMINGTON (1962)	GAJDOS (1963)
<i>P. congénitale</i>	<i>P. congénitale</i>	<i>P. érythropoïétique</i>	<i>P. congénitale érythropoïétique</i>	<i>P. érythropoïétiques</i>
<i>P. aiguë</i> - Forme abdominale - Forme nerveuse - Forme combinée - Forme latente	<i>P. aiguë</i> - Forme abdominale - Forme nerveuse - Forme combinée - Forme latente	Forme aiguë intermittente Forme cutanée tardive Forme mixte Porphyrie hépatique	Forme cutanée tardive de Waldenström Forme mixte (viscérale ou cutanée) Forme "variegata" (Afrique du Sud) Forme cutanée tardive des éthyliques Forme due à la sous-alimentation (Bantous) Forme par intoxication (Hexachlorobenzène chez les Turcs). Formes hérit. Formes acquises Porphyrie cutanée hépatique	1 - <i>P. érythropoïétique congénitale</i> (Maladie de GÜNTHER) 2 - <i>Protoporphyririe érythropoïétique</i>
<i>P. chronique</i>	<i>P. cutanée tardive</i>			<i>Porphyries hépatiques</i> 1 - <i>Porphyrie aiguë intermittente</i> 2 - <i>Porphyries cutanées</i> - type héréditaire - type à prédisposition génétique, possible (associée à l'alcoolisme) - <i>Porphyrie cutanea tarda</i> symptomata. - type acquis (<i>Porphyries</i> induites par l'hexachlorobenzène ou d'autres causes). 3 - <i>Porphyrie mixte</i> .

TABLEAU II - Classifications (D'après NAVRAC, modifié)

et où la porphyrinogénèse s'exagérerait dans le foie comme le suggèrent les fréquents troubles fonctionnels et les modifications histologiques du parenchyme hépatique.

Mais ce cadre des porphyries hépatiques a rapidement éclaté et, en 1962, GOLDBERG et RIMINGTON (39) distinguent des formes héréditaires et des formes acquises.

3 - Enfin, au Colloque International de Capetown de 1963 (40), la classification de GAJDOS a été adoptée à l'unanimité. GAJDOS distingue deux groupes : les porphyries érythropoïétiques et les porphyries hépatiques qu'il ne dissocie pas car, "les différentes manifestations des porphyries hépatiques proviennent d'une seule anomalie métabolique" (WATSON).

Cette classification inclut des types exceptionnels ou des cas observés dans des circonstances spéciales ou des lieux particuliers. Les faits rencontrés dans notre pays se résument dans la pratique à ces deux maladies que sont la porphyrie aiguë intermittente et la porphyrie cutanée de l'adulte.

C - CARACTERES PARTICULIERS DES DIFFERENTES PORPHYRINOPATHIES.

1 - LES PORPHYRIES ERYTHROPOÏETIQUES.

- La porphyrie érythropoïétique congénitale (ou maladie de Günther).

C'est une affection rare dont une cinquantaine de cas indubitables sont actuellement connus. Elle représente environ 1 % de toutes les porphyrinopathies.

Maladie congénitale, transmise sur le mode récessif, elle se répartit à peu près également entre les deux sexes. Elle débute dès l'enfance.

L'essentiel de la symptomatologie réside dans des éruptions érythémato-bulleuses qui siègent toujours sur les parties découvertes. Ce caractère topographique montre le rôle déclenchant de la lumière solaire. Il s'y associe parfois une pigmentation cutanée, de l'hypertrichose et de l'érythrodontie. Un processus hémolytique accompagné de splénomégalie existe généralement. On n'observe jamais de signes abdominaux ou neurologiques.

Les urines présentent une coloration allant du rouge au brun noir. Elles sont fluorescentes en lumière de Wood. Le taux de porphyrines retrouvé est énorme. L'élimination urinaire porte presque exclusivement sur l'uroporphyrine I; on trouve aussi de faibles quantités d'uroporphyrine III et un taux relativement faible de coproporphyrines I et III. Les taux de porphobilinogène et d'A. A. L. sont normaux.

L'évolution de la maladie cutanée se fait par poussée à recrudescence

estivale. Elle ne met pas en danger la vie du malade mais l'éruption par sa tendance nécrotique et mutilante détermine fréquemment des pertes de substance au niveau des oreilles, du nez, des mains. Cependant, il est rare que ces malades dépassent l'âge moyen de la vie, la plupart d'entre eux, présentant une fragilité particulière, sont emportés à un âge relativement jeune, au cours d'une maladie intercurrente.

- La protoporphyririe érythropoïétique.

Cette affection, découverte il y a quelques années, est héréditaire, transmise probablement selon le mode mendélien dominant. Une vingtaine de cas seulement en ont été publiés.

Son unique manifestation clinique est un urticaire solaire apparaissant dès l'enfance. On n'observe jamais de bulles ni de manifestations abdominales ou neurologiques.

La photosensibilité cutanée est déterminée par des troubles très particuliers du métabolisme porphyrinique consistant essentiellement dans l'accumulation de la protoporphyrine dans les globules rouges et dans les matières fécales. Ce pigment est formé probablement en excès au niveau des érythroblastes médullaires, d'où le nom de la maladie, proposé par RIMINGTON (41) en 1961.

L'analyse porphyrinique urinaire donne des résultats strictement normaux, ce qui explique la découverte tardive de l'affection. Par contre, on note la hausse souvent très importante du taux érythrocytaire et fécal de la protoporphyrine et l'apparition de ce pigment dans le plasma sanguin.

La maladie ne semble présenter aucune gravité évolutive.

2 - LES PORPHYRIES HEPATIQUES.

a) Les porphyries cutanées hépatiques.

Le problème de la classification des porphyries à symptomatologie cutanée pure au sein des porphyries hépatiques demeure incomplètement résolu. Il est en effet très difficile actuellement de faire la part du facteur génétique dans cette affection relativement fréquente.

Dans ces formes il n'y a de toute façon, ni érythrodontie, ni normoblastes fluorescents dans la moëlle osseuse contrairement aux porphyries congénitales érythropoïétiques. L'élimination d'uroprophyrine porte sur les isomères I et III en proportions variables mais avec prédominance de l'isomère I. La coproporphyrinurie est également élevée. Les taux de P.B.G. et d'A.A.L. sont normaux. Par ailleurs, une hypersidérémie est assez constante.

- La porphyrie cutanée dite de l'adulte a été décrite en France par BOLLGERT, CANIVET et LE SOURD (42). Il s'agit là d'une véritable entité clinique. Elle s'observe dans la deuxième moitié de la vie.

Elle se manifeste par des lésions bulleuses identiques à celles de la maladie de Günther : même topographie, même évolution par poussées estivales, rôle certain de la photosensibilisation. Les bulles s'associent à d'autres lésions

cutanées : macules atrophiques, microkystes, pigmentation à localisation temporo-malaire élective, brune ou gris sale.

Il est habituel de noter des antécédents d'éthylisme et un gros foie. Il n'y a jamais de signes abdominaux ou neurologiques.

" Les nombreux cas qui ont été publiés, tout au moins en France montrent qu'il n'est pas possible d'assigner avec certitude à cette maladie un caractère héréditaire " (BOUCHERAT). D'autant que :

- Il existe en Afrique du Sud, chez les Bantous, une telle forme cutanée pure en rapport probable avec des lésions hépatiques produites par des boissons alcooliques et la sous-alimentation. Il s'agit d'une forme " de porphyria cutanea tarda symptomatica " cliniquement analogue à celle étudiée en France par BOLLIGT, CANIVET et LE SOURD.

- Un troisième type a été individualisé à la suite de l'écllosion en Turquie, en 1956, à la manière d'une épidémie, de porphyries cutanées frappant des milliers de sujets jeunes surtout, consécutivement à l'ingestion de pain fait avec des semences de blé qui avaient été enrobées d'un fongicide, l'hexachlorobenzène. Ici, nous voyons, à la manière d'un fait expérimental, un toxique créer de toutes pièces une porphyrie cutanée avec excrétion excessive d'uroporphyrine I.

Il faut en rapprocher quelques observations exceptionnelles de porphyries cutanées secondaires à une affection hématologique (GAJDOS) ou à une tumeur du foie (TIO - 31) tel qu'un adénome bénin, les manifestations cessant avec l'ablation de la tumeur.

b) La porphyrie mixte.

Ou protocoproporphyrurie, ou porphyria cutanea tarda hereditaria décrite par WALDENSTRÖM.

Dans cette forme, on voit apparaître des phénomènes cutanés par photosensibilisation au cours de l'évolution d'une porphyrie aiguë intermittente.

Dans la population blanche d'Afrique du Sud, cette association de signes cutanés et nerveux prend la curieuse forme "variegata" : Les manifestations cutanées prédominent chez l'homme, alors que les manifestations de la porphyrie aiguë intermittente frappent habituellement les femmes. L'hérédité s'y montre de caractère dominant.

Le syndrome biologique se manifeste par une excrétion anormalement élevée de coproporphyrines et de protoporphyrines dans les fèces, d'où le nom de protocoproporphyrurie. Au cours d'attaques abdominales ou neuropsychiatriques, possibles dans cette forme, on constate une forte élimination urinaire de P.B.G., d'A.A.L. et d'uroporphyrines.

c) La porphyrie aiguë intermittente.

Ou porphyrie aiguë, ou porphyrie "type suédois", ou pyrroloporphyrurie.

Cette affection qui associe ou non des troubles neuro-psychiques et abdominaux est "entièrement distincte des porphyries cutanées" (WALDENSTRÖM). Son étude va maintenant nous retenir longuement.

DEUXIEME PARTIE

LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

Avec CANIVET (43), nous définirons la porphyrie aiguë " comme une affection liée à une anomalie génétique, marquée essentiellement par des troubles abdominaux et neuropsychiques et comportant une élimination excessive de porphobilinogène et d'acide delta-amino-lévulinique et généralement aussi d'uroporphyrine " .

Nous étudierons successivement :

- Chapitre I - Les observations.
- Chapitre II - Facteurs étiologiques.
- Chapitre III - Etude clinique.
- Chapitre IV - Groupements cliniques et évolutifs.
- Chapitre V - Diagnostic.
- Chapitre VI - Anatomie - Pathologique.
- Chapitre VII - Physiopathogénie.
- Chapitre VIII - Traitement.

Chapitre I

LES OBSERVATIONS

Nous rapportons ici huit observations inédites.

Sept ont été recueillies dans le Centre des Insuffisants Respiratoires de l'Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon.

Une nous a aimablement été confiée par le Docteur GIROUD, Chef du Centre d'Assistance Respiratoire de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes à Lyon.

OBSERVATION I.- R... Marie. Confectionneuse.

ANTECEDENTS

- Familiaux :

Père décédé accidentellement.

Mère décédée en 1948 des suites d'une intervention chirurgicale.

Une soeur décédée d'une "encéphalite" précédée de douleurs abdominales.

Un frère en bonne santé.

- Personnels :

En 1931, accident "méningé" avec céphalées, contracture, agitation, survenu à la suite d'un choc émotif.

En 1944, la malade a présenté à la suite d'un deuil, un épisode dépressif qui s'est prolongé plusieurs mois et a guéri spontanément. Cet épisode ne semble pas s'être accompagné de manifestations paralytiques ou abdominales et il est difficile de savoir si les urines ont été anormalement colorées à ce moment là.

La même année, au début du mois de novembre, encore à la suite d'un deuil, la malade présente un syndrome abdominal fait de douleurs diffuses, de vomissements spontanés sans nausées, et de constipation opiniâtre. Céphalées, insomnie, agitation, épistaxis fréquentes, état subfébrile complètent le tableau. Le 14.12.1944, la malade est hospitalisée à l' Hôpital Laënnec à Paris dont nous donnons ici quelques éléments de l'observation.

A l'entrée, la malade est somnolente, présentant un délire tranquille. Le pouls est à 100, la température oscille entre 37° et 38°. L'examen neurologique objective des contractures qui rendent impossible la recherche des réflexes ostéo-tendineux. "Il semble qu'il existe un déficit moteur des membres supérieur et inférieur gauches". Le reste de l'examen est sans anomalie.

Le lendemain est noté un ptosis de la paupière supérieure gauche. Au FO, hyperhémie papillaire sans oedème. Apparition d'une incontinence sphinctérienne. La P.L. est normale. La N.F.S. montre une leucocytose à 11.200 avec polynucléose (73 %).

Le 18.12, régression du ptosis et apparition de "mouvements choréiques du membre supérieur droit, et de mâchonnement".

La malade sort du service le 20.12, "sans doute sur sa demande". Le diagnostic porté est "syndrome méningé d'étiologie indéterminée". Le traitement durant le séjour a été à base de toniques et de sédatifs "banaux".

Le 1.7.1950, alors qu'elle se sentait déjà fatiguée depuis quelque temps, la malade subit une intervention chirurgicale, pour "kyste rénal peut-être de nature bacillaire".

HISTOIRE ACTUELLE.

Le début remonte aux premiers jours du mois d'août 1950, un mois après l'acte opératoire, par l'apparition rapide de vives dysesthésies au niveau des

jambes et des pieds, qui disparaissent spontanément en trois ou quatre jours.

Quinze jours plus tard. réapparition des phénomènes douloureux siégeant cette fois au niveau des membres supérieurs. En même temps, la malade présente des douleurs au niveau des lombes et des racines des cuisses.

Pas de température. Pouls et TA normaux.

Le Docteur SCHOTT, consulté à ce moment, constate une parésie brachiale bilatérale avec abolition des stylo-radiaux et des tricipitaux. et une parésie des quadriceps.

La malade est alors hospitalisée à l'Hôpital Edouard-Herriot où l'atteinte motrice des cuisses s'accroît et où est notée l'abolition des deux rotuliens et de l'achilléen gauche. L'électrodiagnostic objective une hypoexcitabilité très marquée au niveau des muscles innervés par C5 - C6 - C7, moins marquée dans les deux quadriceps. Réponse normale au niveau des jambes.

Traitement par Vitamines B1 - B12, Prostigmine.

Le 28.8.1950, devant l'apparition de petits troubles respiratoires (toux étouffée, troubles du temps pharyngé de la déglutition, sans variation du rythme respiratoire) la malade est adressée au C.I.R. de l'Hôpital de la Croix-Rousse dans le Service du Professeur SEDAILLAN. Ce jour là sont notées des urines de teinte bordeaux.

Examen à l'entrée dans le Service.

L'examen neurologique montre :- Une quadriplégie avec immobilité totale des quatre membres. La malade hausse les épaules, mais le mouvement est limité.

- Une paralysie diaphragmatique totale.

- Abolition de tous les réflexes ostéo-tendineux. Seul est conservé l'achilléen droit.

Cutanés plantaires en flexion des deux côtés.

Cutanés abdominaux obtenus (?).

- Sensibilité. Subjective : la malade accuse des phénomènes douloureux spontanés au niveau des jambes.

Objective : l'exploration des sensibilités tactile, douloureuse et thermique montre quelques erreurs nettes au niveau des membres inférieurs, sans topographie précise.

- Paires crâniennes : normales.

- Pas de troubles sphinctériens.

Le reste de l'examen est strictement négatif.

Evolution de la maladie.

- Le 31.8.1950, régression indiscutable des troubles moteurs qui s'apprécie par la réapparition au niveau des membres inférieurs de mouvements de flexion du genou, plus importante à droite qu'à gauche. Les mouvements volontaires des orteils sont notablement plus amples que la veille. Quelques mouvements de rotation de la hanche sont possibles des deux côtés. Au niveau des membres supérieurs, mouvements de latéralité et de flexion de l'extrémité des doigts ; faibles mouvements de prosupination : quelques mouvements d'adduction du bras (pectoral). La contraction des trapèzes est nettement plus énergique que la veille. Réflexivité et sensibilités sans changement.

- Le 1.9.1950, l'examen neurologique montre que la récupération motrice paraît s'accroître encore au niveau des membres inférieurs : La malade exécute des mouvements de rotation rapides et assez énergiques. Pas de progrès au niveau des membres supérieurs. Persistance de la paralysie diaphragmatique. Toujours pas d'atteinte des nerfs crâniens ni de troubles sphinctériens. Les troubles sensitifs signalés sont toujours présents.

A noter un certain degré de pigmentation brune du visage déjà remarquée à l'entrée, et interprétée alors comme un simple hâle solaire mais qui paraît s'être accentuée récemment et devoir donc être retenue.

Examens de laboratoire. - N.F.S. GR : 4 400.000, GB : 15 000 avec 70 % de polynucléaires neutrophiles.

- La recherche de porphyrines urinaires est très fortement positive.

- Le 5.9.1950, examen ophtalmologique sans anomalies.

- Le 7.9.1950, la malade présente depuis deux ou trois jours de discrètes paresthésies à type de fourmillements, de picotements, au niveau des membres inférieurs et des doigts.

La recherche des porphyrines urinaires est très positive.

- Le 13.9.1950. L'examen neurologique montre que du point de vue moteur il n'y a eu aucun progrès par rapport à l'examen du 1.9, c'est-à-dire, mouvements très limités de flexion-extension du genou, quelques contractions du quadriceps insuffisantes pour mobiliser le genou. Aux membres supérieurs, très faibles mouvements de latéralité des doigts qui ne sont pas mobilisés de plus de quelques mm., quelques contractions des muscles de l'avant-bras et du bras insuffisantes pour provoquer soit une prosupination, soit une flexion ou une extension de l'avant-bras. Les trapèzes se contractent de façon peut-être moins énergique que normalement mais n'ont jamais été plus déficitaires qu'aujourd'hui, depuis le 1.9.1950. Impossible de dire également que leur fonctionnement soit meilleur par rapport à cette date.

Amyotrophie diffuse qui s'est peut-être légèrement accentuée depuis le début.

Les réflexes tendineux des membres supérieurs et des membres inférieurs ne sont pas obtenus, non plus que les cutanés abdominaux.

Persistance de la paralysie diaphragmatique avec bascule thoraco-abdominale.

Pas de paralysie des nerfs crâniens.

Sensibilité. C'est surtout sur la sensibilité thermique que portent les troubles de la sensibilité objective, notamment au niveau de la racine des membres inférieurs. Sur tout ce territoire, sauf sur quelques zones limitées, et sans topographie reconnaissable, froid et chaud sont ressentis indifféremment comme chaud. Au niveau du tronc, des membres supérieurs et de la face, la sensibilité thermique est pratiquement normale bien que les réponses soient parfois lentes. Sensibilité tactile : il existe également des erreurs en quelques rares points au niveau des membres inférieurs, toujours sans topographie. L'examen au diapason n'a pas été pratiqué.

Pas d'escarres.

Pas de troubles sphinctériens.

L'électrodiagnostic (Docteur NAUDIN) montre une "importante hypoexcitabilité faradique de tous les muscles des membres avec quelques fibres lentes seulement. Inexcitabilité faradique des quadriceps avec secousses lentes et réaction galvano-tonique".

- Le 14.9.1950 : présence de porphyrines dans les urines (+ +) .

- Le 21.9.1950 , dans la nuit, la malade, glacée et couverte de sueurs, se plaint d'un malaise général. Dans la matinée du 21.9, la température est à 38°2. Collapsus périphérique intense rapidement mortel.

RESUME ET COMMENTAIRES

Cette observation de porphyrie aiguë confirmée biologiquement par la présence de porphyrines dans les urines présente plusieurs éléments intéressants:

- La notion d'antécédents familiaux de porphyrie, si elle ne peut être formellement retenue (absence de dosages chimiques), peut cependant être évoquée (mère et soeur de la malade).

- Il est également probable que la poussée observée dans le Service du Professeur Sédailan n'était pas la première. Les accidents étiquetés "ménin-gés" en 1931 et en 1944 avec troubles psychiques et neurologiques, et l'épisode dépressif observé également en 1944 représentaient peut-être des formes mono-symptomatiques de la maladie porphyrique.

- A l'appui de cette hypothèse, on peut remarquer que chacun de ces épisodes a été immédiatement précédé d'un stress psychique, facteur déclenchant classique des accès de porphyrie.

- Le dernier accès qui semble bien avoir été déclenché, lui, par une intervention chirurgicale, présente un certain nombre de particularités cliniques : tout d'abord, l'absence de syndrome abdominal net; ensuite, la présence de troubles de la sensibilité thermique dans le tableau neurologique, éventualité peu fréquente, et l'absence totale de troubles psychiques ; enfin, l'apparition de troubles cutanés à type de pigmentation, au décours de l'évolution de la poussée.

OBSERVATION II .- P... Edwige. 21 ans. Tisseuse.

ANTECEDENTS.

L'interrogatoire de la famille ne permet pas de mettre en évidence un caractère héréditaire.

Aucun antécédent personnel n'a été retenu.

HISTOIRE DE LA MALADIE.

Elle a débuté le 19 février 1953 lors d'un épisode grippal fébrile (température à 39°3). La malade présente alors des douleurs lombaires et abdominales

très violentes, "d'accouchement", accompagnées d'une constipation opiniâtre. Par ailleurs, elle se plaint de douleurs vives dans les genoux et la cuisse droite. La famille signala par la suite que cet épisode douloureux s'accompagna d'émission d'urines couleur porto, sombres et épaisses.

Dans les jours suivants, alors que la température reste subfébrile et que les urines redeviennent normales on note une prostration progressive puis une confusion mentale avec agitation croissante.

Différents examens sont pratiqués :

- Hémoculture, sérodiagnostic T.A.B., sérodiagnostic de Wright sont négatifs.

- La P.L. montre une hyperglycorachie à 1 g, ce qui fait porter le diagnostic d'encéphalite grippale malgré l'absence de signes neurologiques.

Divers traitements antibiotiques sont essayés et restent sans effet.

Le 24.3.1953, la malade est hospitalisée à l'Hôpital Edouard Herriot dans le Service du Professeur DECHAUME car après une période apyrétique, la température remonte et l'agitation augmente. L'état général est médiocre et le diagnostic s'oriente du côté psychiatrique : état confusionnel fébrile d'origine indéterminée ? Schizophrénie ?

Le 25.3.1953, aggravation brusque avec température, altération grave de l'état général. Mais surtout l'attention est attirée par la teinte rouge des urines qui sont nettement foncées. Le diagnostic de porphyrie est alors porté et un traitement par Nicobion à doses élevées et Prostigmine est institué.

Le 26 au matin on est en présence d'une malade qui est atteinte de troubles de la déglutition et de troubles respiratoires avec crises de cyanose.

La malade est alors adressée à l'Hôpital de la Croix-Rousse dans le Service du Professeur SEDAILLAN afin de discuter de l'opportunité du poumon d'acier.

Examen à l'entrée.

La malade est en mauvais état général, cyanosée, et très dyspnéique.

Les douleurs abdominales, extrêmement violentes, persistent.

Examen abdominal : Ventre plat, pas de météorisme.

Examen cardio-vasculaire : Pouls à 120, TA à 10/6 .

Examen neurologique : - Motricité. Parésie importante des deux membres supérieurs : seuls, de légers mouvements des doigts sont conservés à droite. Paralyse des deux trapèzes.

Les quadriceps se contractent légèrement. De discrets mouvements des orteils sont obtenus.

Paralyse bilatérale du diaphragme : inversion respiratoire des muscles abdominaux sans paralysie des muscles intercostaux.

- Réflexivité. Abolition de tous les réflexes au niveau des membres inférieurs, sans signe de Babinski.

- Il n'existe pas de trouble des sensibilités.

- On n'essaie pas d'examiner la déglutition de peur de provoquer une crise asphyxique.

- La malade est incontinente.

L'indication du poumon d'acier n'est pas portée tout de suite, la cyanose disparaissant et la malade possédant tous ses muscles respiratoires accessoires intacts.

Traitement : Oxygénothérapie, Nicotamide forte.

Evolution de la maladie.

- Le 26.3.1953, l'état est inchangé, les paralysies n'ont pas progressé, la lucidité est toujours intacte. On fait une tentative avec le poumon d'acier qui s'avère infructueuse et gêne plutôt la malade. Pas de crise asphyxique.

Examen complémentaire . Hématocrite : 38 %; R.A. : 59 vol. %; Protéines totales : 53,20 g ; Urée : 0,36 g/l.

Traitement : Vitamine PP à haute dose ; Béviline.

L'état s'aggrave progressivement dans la nuit, sans asphyxie et la malade meurt le 28.3 à 7 heures.

AUTOPSIE (le 28.3.1953).

Viscères : L'examen macroscopique ne montra rien qu'une hépatisation de tout le lobe inférieur du poumon droit sans foyer bronchopneumonique à la coupe et une formation kystique banale au niveau de l'ovaire droit.

Cerveau et moëlle : Aucune lésion macroscopique.

EXAMEN HISTO-PATHOLOGIQUE (Docteur J. FEROLDI).

Rate : Sur le fragment examiné, on observe une congestion vasculaire importante, un effacement des corpuscules de Malpighi, une légère sclérose péri-vasculaire et un épaississement du réticulum. On ne voit pas de cellules anormales dans le parenchyme, pas de cellules pigmentées.

Foie : Les vaisseaux, veines et sinusoides sont légèrement dilatés, les espaces porte sont un peu agrandis, par place peu inflammatoires. Dans le parenchyme quelques cellules sont surchargées de graisse, sans topographie particulière ; d'autres cellules contiennent du pigment. A signaler enfin d'assez nombreuses irrégularités nucléaires traduisant une petite réaction d'hépatite.

Surrénale : Dans la corticale s'observent de petites formations adénomateuses claires et, dans l'ensemble, une surcharge graisseuse des cellules de la couche spongieuse. On ne voit pas d'autres lésions sur le fragment examiné.

Rein : Les glomérules sont normaux, quelques-uns sont congestifs, mais nulle part ne se voit de sclérose. Les tubes urinifères, relativement bien conservés, présentent çà et là, de petites lésions dégénératives très minimes. Pas de lésions vasculaires ; pas de sclérose interstitielle.

Nous n'avons malheureusement pas pu obtenir les résultats de l'examen histopathologique du tissu nerveux.

RESUME ET COMMENTAIRES

Malgré l'absence de preuves biologiques, il semble, compte tenu des signes cliniques, que l'on puisse considérer cette observation comme étant celle d'une authentique porphyrie aiguë.

L'élément déclenchant paraît être ici l'épisode infectieux initial.
Le syndrome psychiatrique a été particulièrement marqué.

OBSERVATION III .- M..... Huguette. 37 ans.

ANTECEDENTS

- Familiaux : Aucune notion de porphyrie.
- Personnels : Aucun antécédent particulier dans l'enfance.

Mariée, 1 enfant de 12 ans; divorcée.

Par contre, on retient plusieurs épisodes pathologiques qui, aux dires du père de la malade, ont suivi chaque fois un traumatisme affectif :

Vers l'âge de 20 ans, après un deuil, elle fait un ictère.

Vers la même époque, à la suite de l'interruption de ses études : refus d'alimentation.

A 32 ans, encore à la suite d'un deuil, épisode qualifié d' "allergique" avec douleurs diffuses, à types de brûlures, atteignant tout le corps, prédominant aux articulations et rendant la marche impossible. Régression spontanée semble-t-il. On n'a pas la certitude que les urines aient été foncées à cette époque.

Par ailleurs, à l'âge de 30 ans, une tuberculose du sommet gauche a été traitée par pneumothorax. La malade est suivie régulièrement. Etat stabilisé.

HISTOIRE DE LA MALADIE.

Le début semble remonter à mars 1959, 6 semaines avant l'hospitalisation. La malade a présenté alors des douleurs abdominales accompagnées de sensation de brûlures sur tout le corps. Elle subit une appendicectomie qui ne supprima pas les douleurs. Considérée dès lors comme une psychique elle fut envoyée, après sa convalescence, à Paris, pour changer de milieu.

Depuis le 12.4.1959 : refus d'alimentation, vomissements, baisse de l'état général, la famille décide de ramener la malade à Lyon où elle entre dans la Clinique du Docteur CARRIER (17-4). Pendant le voyage, elle aurait présenté une hémoptysie dont on ignore l'importance.

Le 18.4.1959, la malade note des urines foncées, porto.

Le 19.4.1959, l'état s'aggrave avec poussée fébrile. La malade est alors hospitalisée dans le Service du Professeur CROIZAT où on constate des réflexes ostéo-tendineux faibles et une parésie diaphragmatique qui motive son transfert au C.I.R. de l'Hôpital de la Croix-Rousse dans le Service du Professeur SE-DAILLAN.

Examen à l'entrée. (20.4.59). La malade frappe par :

- Son teint bistre sur un fond de pâleur, avec lèvres décolorées, et taches pigmentées, brunes, réparties sur la face. La paume des mains, extrêmement pâle, confirme l'impression d'anémie. Par ailleurs les zones découvertes, comme le mamelon, ne sont pas particulièrement hyperpigmentées. Il n'y a pas de taches brunes sur les muqueuses de la bouche.

Les yeux sont sub-ictériques.

- Son état de déshydratation important, avec langue rôtie, qu'explique peut-être en partie :

- L'atteinte grave de l'état général accompagnée de prostration et de confusion mentale empêchant tout interrogatoire.

L'examen pulmonaire est rigoureusement négatif.

Examen cardio-vasculaire. T.A. : 9, pouls : 125.

Abdomen : pas d'hépatome ni de splénomégalie.

Examen neurologique . Il met en évidence l'hypotonie des masses musculaires qui paraissent avoir fondu, mais n'objective pas de paralysies. Les segments des membres, étudiés les uns après les autres, ne présentent pas de déficit moteur ; les réflexes sont obtenus, avec quelques difficultés pour les rotuliens, mais les quadriceps sont atrophiés. Cutanés plantaires en flexion. Il ne paraît pas exister de troubles de la sensibilité objective.

Les nerfs crâniens sont intacts et il n'y a pas d'atteinte respiratoire (les diaphragmes fonctionnent, la toux est satisfaisante, l'apnée volontaire est supérieure à 15 secondes, la malade compte jusqu'à 15).

Température : 38°6.

Examens paracliniques.

- Ionogramme sanguin . Hématocrite : 28 %; K : 3,8 mEq/l.; Na : 142 mEq/l.; Cl : 3,51 mEq/l.; Protéines totales : 61 g/l.; Glycémie : 1,10 g/l.; Urée. 1,10 g/l.

- Bilirubinémie totale à 24 mg o/oo, en plus grande partie indirecte, mais présence de bilirubine directe.

- N.F. avec numération des éosinophiles. G.R. : 2.510.000; G.B. : 15.000; éosinophiles : 50/mm³.

Le sondage vésical ramène des urines de couleur porto. L'analyse révèle qu'il s'agit bien de porphyrines (4,350 mg/l).

L'examen des urines est par ailleurs normal.

E.C.G. - Tachycardie sinusale à 125 QT à la limite physiologique max. et même très légèrement supérieur (0.34 au lieu de 0,31 - 0,32). Tracé sensiblement normal par ailleurs.

Une hémoculture est pratiquée.

Traitement : Correction des troubles métaboliques et de l'anémie.

Evolution de la maladie :

- Le 21.4.59, l'état est sensiblement identique. La déshydratation persiste malgré les 3 litres de liquide perfusés en 24 heures. T.A. : 10/6; pouls : 135. Du point de vue neurologique, il n'existe toujours aucun déficit moteur ou respiratoire. Cependant, la malade est en rétention d'urine. L'état psychique est toujours altéré avec agitation et phases de délire.

Thérapeutique inchangée : vitamines, Nicobion, sang, réhydratation.

Examens complémentaires. - Examen du F.O. qui est pâle, mais normal.

- N.F. : G.R. : 3.010.000 ; G.B. : 14.000
avec 70 % de P.N. ; Hb : 70 % ; VG. : 1.

- Tests hépatiques. Mac Lagan : 3,4 U.V. ;
Kunkel : 5,2 U.V. Hanger : 0 ;

- Urée : 0,86 g/l ; Glycémie : 1,62 g/l.

- Le 22.4.59, l'état, après 48 heures d'hospitalisation est le suivant :

1) Certains éléments sont stationnaires, en particulier :

- La sécheresse de la langue.

- La température à 38°.

- L'état neurologique. Il faut signaler cependant que la rétention d'urines fait place à une incontinence.

2) D'autres sont en amélioration, notamment :

- La T.A. remontée à 12/8, mais le pouls est toujours très accéléré (entre 120 et 130, 160 même) ;

- Les troubles métaboliques s'améliorent et l'urée s'est normalisée (0,38 g/l.) ;

- Bien que l'état psychique soit toujours altéré, avec persistance du délire, la malade est plus calme et obéit aux ordres.

- Surtout, les urines ont une couleur subnormale.

Examens complémentaires.

- Le myélogramme montre une moelle riche.

- Glycémie : 2 g/l. ; Urée : 0,38 g/l.

- B.W. négatif.

- Urines. Albumine : 0 ; Sucre : 6 g/l. ; cyto bactériologie : nombreux germes.

- Recherche du P.B.G. très positive (caractérisation par le spectre d'absorption). Recherche d'Uroporphyrines très positive (dosages et séparations en cours).

- Le 23.4.59. Peu de changement dans le tableau général, la malade étant cependant moins agitée. Un fait est à signaler : la malade a reçu hier une demi-ampoule de Largactil. Or, les urines qui se normalisaient progressivement, sont à nouveau beaucoup plus foncées. Il ne s'agit peut-être que d'une coïncidence mais il paraît plus prudent de renoncer à son emploi.

Examens complémentaires.

- N.F. G.R. : 3.150.000 ; G.B. : 18.000 dont 82 % de PN ; Hb : 75 % ; VG : 1.

- Urines. Cl : 7 g/24 h. ; Na : 144 mEq/24 h. ; K : 94 mEq/24 h.

- Urée : 0,34 g/l. ; Glycémie : 1,12 g/l.

- Porphyrines : 1,2 mg/l. soit 2,16 mg/24 h.

- Le 24.4.59. Glycémie : 1,08 g/l. ; Cyto bactériologie urinaire : assez nombreux leucocytes isolés, nombreux germes, présence dans les urines de 0,05 g/l d'albumine. N.F. : G.R. : 3.260.000, G.B. : 25.800 avec 90 % de PN ; Weber N°1 et 2 positifs.

- Le 26.4.59. L'état aujourd'hui est absolument transformé :

1) La malade n'a plus aucun trouble psychique, les mictions redeviennent normales, la température baisse, la pigmentation cutanée paraît diminuer, l'alimentation per os est normale et il n'y a plus de troubles métaboliques.

2) Cependant, les urines restent foncées et la séméiologie cutanée s'est modifiée. Il est apparu sur les avant-bras un certain nombre de bulles avec au niveau de certaines un signe de Nikolski. La malade dit d'ailleurs que depuis 4 ans, à l'occasion d'expositions au soleil, elle présente au niveau des mains des accidents semblables. Par contre, même à l'occasion de l'épisode qualifié d' "allergique", elle n'a jamais remarqué de coloration anormale des urines.

3) Enfin, un fait mérite d'être signalé. Chaque tentative de perfusion intraveineuse n'a pas pu être poursuivie plus de 24 heures, à cause d'un oedème du membre perfusé. Ces échecs furent interprétés comme des incidents techniques, en raison de l'agitation de la malade. Mais une tentative par dénudation et tube de polythène n'eut pas plus de succès, la jambe étant oedématisée au bout de 24 heures. Pourtant, la dénudation avait été particulièrement facile, les premières heures de perfusion absolument normales, et en ôtant le tube de polythène on a vérifié qu'il n'existait rien d'anormal au niveau de la dénudation et en particulier aucun reflux.

Hémocultures du 20.4.59 (aérobie - anaérobie) stériles.

- Le 29.4.59. Examen des urines. Albumine : 0,20 g/l. ; Sucre : 0 ; Cyto-bactériologie : pus +++ ; cellules.

Urines du 23.4.59 :

- Porphobilinogène : 8,9 mg/l.

- Dosage des porphyrines. Uroporphyrines: 55 mg/l.

Coproporphyrines: 1,45 mg/l.

- Séparation des isomères. Uroporphyrines : Il a été obtenu des cristaux d'ester méthylique d'uroporphyrine (P.F. 260°) qui, à la chromatographie sur papier présentent la composition suivante : Uroporphyrine III + traces d'Uroporphyrine I (environ 15 %).

Coproporphyrine: élimination prédominante de l'isomère III.

- Porphyrines urinaires totales : la chromatographie sur papier des porphyrines totales de l'urine montre de plus la présence de porphyrines probablement hépta et penta carboxylées.

- La malade sort le 1.5.59 en voie de guérison.

Elle a été depuis, perdue de vue.

RESUME ET COMMENTAIRES

Le diagnostic de porphyrie est ici évident : le tableau clinique fut particulièrement complet et le syndrome biologique, détaillé avec beaucoup de précision par le Professeur MALLEIN, confirmatif. Les troubles neurologiques sont restés relativement discrets et transitoires contrairement aux manifestations

psychiques.

Il faut encore noter l'absence de notions familiales précises, le rôle aggravant de l'appendicectomie sur le tableau neuro-psychiatrique, les nombreux incidents veineux, le teint un peu spécial, lustré de la malade. Par ailleurs, l'administration de Largactil paraît bien avoir augmenté la porphyrinurie.

Enfin, l'apparition de lésions bulleuses sur les parties découvertes de la peau pose un problème nosologique : il semble que l'on doive considérer cette porphyrie hépatique comme une porphyrie mixte.

OBSERVATION IV. - G... Madeleine, 50 ans.

ANTECEDENTS

- Aucun antécédent familial de porphyrie ne peut être retenu.

- Personnels. En 1950, tuberculose cutanée de l'avant-bras. Pas de récidives ni d'autres localisations.

3 enfants en bonne santé.

Ménopausée depuis deux ans.

Le 12.6.62, la malade est opérée à Valence d'une lithiase rénale. Pyélotomie gauche - Ablation d'un calcul - Les médications pré et post-opératoires ainsi que l'anesthésie ont été à base de barbituriques.

HISTOIRE DE LA MALADIE.

Le début. Dans les suites opératoires, la malade a présenté dans le mollet droit une douleur fugace qui ne s'est jamais reproduite; de plus, apparition de petits troubles psychiques à type d'irritabilité, de nervosisme. Son mari et médecin traitant signale un léger subictère des conjonctives pendant 2 jours.

Le 15.6.62, apparition de crampes et d'impotence au niveau des membres inférieurs avec fonte musculaire rapide et abolition des réflexes rotuliens. Les achilléens sont présents. Par ailleurs, troubles vaso-moteurs des extrémités avec jambes froides.

Le 16.6.62, extension des phénomènes parétiques aux 2 mains. Apparition de crises de polypnée. La malade se plaint également de douleurs épigastriques en barre accompagnées de nausées.

Absence de température durant toute cette évolution.

On craint un syndrome de Guillain et Barré avec extension respiratoire et la malade est hospitalisée le 1.7.62 dans le C.I.R. du Professeur JEUNE à l'Hôpital de la Croix-Rousse.

Examen à l'entrée.

Abdomen : La malade se plaint toujours de douleurs épigastriques assez violentes, majorées par la respiration profonde.

Examen cardio-vasculaire. Pouls : 100, T.A. : 13/7.

Examen neurologique. -

- Motricité. La malade se présente avec une quadriparésie flasque prédominant aux membres inférieurs, avec abolition des réflexes ostéo-tendineux, sans signe de Babinski.

- Sensibilité. Les phénomènes sensitifs subjectifs sont très importants avec des dysesthésies qui prédominent d'ailleurs à droite. Sensibilité objective: on constate seulement quelques petites erreurs à la recherche de la sensibilité tactile.

- Paires craniennes : pas de paralysies.

- La fonction respiratoire est sensiblement normale : l'ampliation diaphragmatique et intercostale est normale. Le temps d'apnée est de 25 secondes. La toux est un peu faible, mais sans doute gênée par les douleurs abdominales, car les muscles de l'abdomen se contractent (cependant, les cutanés abdominaux sont abolis).

Pas d'encombrement pulmonaire.

Les urines sont de couleur rouge orangé.

A signaler que la plaie de néphrostomie n'est pas totalement cicatrisée.

Traitement : surveillance et en cas d'aggravation, trachéotomie.

Evolution de la maladie.

- Le 2.7.62. L'état de la malade est stationnaire, il n'y a pas d'extension des paralysies. Le problème le plus important est représenté par la faiblesse de la toux qui pourrait éventuellement entraîner un encombrement bronchique. Toujours pas d'indication de trachéotomie.

Examens para-cliniques.

- N. F. G. R. : 4.170.000; G. B. : 12.400 avec polynucléose à 75 %.

- L. C. R. Protéines : 0,79 g/l; glucose : 1,02 g/l; 5 éléments par mm³

- Sang. pH : 7,47; CO₂ total : 51,9; p CO₂ : 32,5 mm Hg ;

Hématocrite : 34%; Cl : 88 mEq/l ; Na : 124 mEq/l ; K : 3,60 mEq/l ;

Protéines totales : 63 g/l. ; Urée : 0,63 g/l. ; Glycémie : 0,90 g/l.

- Urines. Albumine : 0,05 g/l. ; Sédiment : rares hématies, très nombreux leucocytes isolés en tout petits amas.

- Recherche de porphyrines : positive. Le dosage donne les chiffres de 4,5 mg/l. soit 3,6 mg/24 heures.

E. C. G. Tachycardie sinusale à 120. QT de durée normale. Morphologie, amplitude de QRS normales. T pointues mais asymétriques en V₂ V₄. Donc, tachycardie sans autres signes E. C. G.

- Le 3.7.62. Sang. pH : 7,46 ; p CO₂ : 36 mmHg ; Hématocrite : 34 % ; Cl : 90 mEq/l. ; Na : 123 mEq/l. ; K : 3,35 mEq/l. , Protéines totales : 57 g/l. ; Urée : 0,74 g/l. , Glycémie : 1,07 g/l.

- Le 5.7.62. L'examen cytochimique urinaire est normal.

- Le 6.7.62. Les paralysies sont stabilisées et il semble même exister un début de régression.

La température oscille, depuis l'entrée, entre 37° et 37°8.

Du point de vue cardio-vasculaire : pouls à 110, T. A. : 10/6.

Porphyrines urinaires : 1,12 mg par 24 h.

- Le 7.7.62. Du point de vue respiratoire, si le jeu diaphragmatique semble satisfaisant, en fait, il apparaît que la malade met en jeu surtout sa musculature thoracique supérieure et lombaire. Effectivement, la digraphie faite ce

matin montre une paralysie diaphragmatique pratiquement totale, tout au moins du côté gauche. A droite, en respiration forcée, il existe un décalage de quelques millimètres. La toux reste faible; pas d'encombrement bronchique.

Examens paracliniques. - Sang artériel. pH : 7,47; R.A. : 52,8 vol. % ; p Co2 : 33,5 mmHg ; Saturation oxyhémoglobinique : 94,5 %. Il existe donc une petite insuffisance respiratoire.

- Compte d'Addis : 450.000 hématies /minute.

1.000.000 leucocytes/minute.

- Le 9.7.62. - L'examen du F.O. pratiqué est normal.

- N.F. G.R. : 3.460.000; G.B. : 9.600 avec 72 % de PN.

- Le 11.7.62. Porphyrines urinaires.

Urines du 3.7.62.

- Uroporphyrines : 7,4 mg/l.

- Coproporphyrines : 0,792 mg/l.

- Les recherches du porphobilinogène et de l'A.A.L.

n'ont pas été effectuées ce jour par manque d'urines fraîches.

- Séparation des isomères de l'uroporphyrine : l'élimination porte sur un mélange des isomères I et III existant approximativement dans la proportion suivante : Uroporphyrine III : 90 %; Uroporphyrine I : 10 %.

Urines du 10.7.62.

- Dosage du porphobilinogène : 8,2 mg/l.

- A.A.L. : 0

- Le 14.7.62. Sang. pH : 7,42; p Co2 : 56 mmHg : Hématocrite : 45 % ; Cl. : 93 mEq/l ; Na : 135 mEq/l ; K : 3,30 mEq/l . Protéines totales: 56 g/l. ; Urée : 0,50 g/l. ; Glycémie : 1,46 g/l.

- Le 17.7.62. Du point de vue neurologique, l'état est peu modifié et en particulier, sur la digraphie faite hier, la mobilité diaphragmatique est toujours très faible et même pratiquement nulle à gauche. Cependant il n'existe pas d'insuffisance respiratoire aiguë au repos. Comme aucun incident n'est survenu depuis le début de l'hospitalisation, on autorise le retour de la malade à Valence où elle sera suivie par son mari en clinique et rééduquée par un kinésithérapeute.

Du point de vue urinaire, l'état est satisfaisant : la fistule est fermée, mais il persiste une pyurie qu'on traite par Pénicilline - Strepto, étant donné l'intolérance aux sulfamides.

- Dans les 3 - 4 mois qui ont suivi, les troubles neurologiques, bien que toujours importants, se sont progressivement amendés. La rééducation fonctionnelle a duré 18 mois. Depuis, Madame G... est en parfaite santé; elle a entièrement récupéré du point de vue moteur (seuls persistent quelques troubles très discrets au niveau de la main droite) et a pu reprendre une vie tout à fait normale.

RESUME ET OBSERVATIONS

Rien ne distingue cliniquement ce cas schématique de porphyrie aiguë des autres observations que nous rapportons. On retrouve le syndrome abdominal,

le syndrome psychique constitué de petits troubles du caractère au début de la poussée, le syndrome neurologique. La laboratoire enfin, a confirmé le diagnostic.

Notons que chez cette malade sans antécédent familial ou personnel de porphyrie, la maladie s'est manifestée relativement tardivement. Les troubles respiratoires n'ont pas nécessité une ventilation assistée. Enfin et surtout, l'évolution a été favorable et la guérison complète obtenue en 18-20 mois.

OBSERVATION V.- P... Marie-Simone. 59 ans.

Nous remercions Monsieur le Docteur GIROUD, Chef du Centre d'Assistance Respiratoire de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes, qui nous a permis de prendre connaissance de cette observation.

ANTECEDENTS

- Familiaux. L'interrogatoire ne met pas en évidence d'antécédent familial de porphyrie. Le père est décédé d'un cancer de l'estomac. La mère, décédée à l'âge de 85 ans, était porteuse d'une artérite des membres inférieurs. Une soeur est traitée pour angor. Un frère âgé de 61 ans est en bonne santé.

- Personnels. On relève :

Une hypertension (aux alentours de 20-22) depuis quelques années.

L'existence ancienne d'une constipation, survenant par périodes depuis plusieurs années et pour laquelle la malade prend du Chlorumagène.

HISTOIRE DE LA MALADIE.

Le début semble remonter aux premiers jours du mois de juin 1965 par l'installation de troubles évoquant une hyperthyroïdie : amaigrissement rapide de 5 kg, nervosité considérable, asthénie, frilosité, thermophobie, tachycardie, exophtalmie discrète. La malade avait noté elle-même un oedème et une éversion des paupières supérieures.

A l'examen, était notée l'existence d'un petit goitre ancien, non soufflant, et qui, aux dires de la malade, ne s'était pas modifié. En fait, l'existence de phénomènes d'enrouement depuis un an semble traduire une augmentation de volume de ce goitre plongeant.

Le 20.6.65, la malade se plaint pour la première fois de douleurs lombaires avec sensation de jambes lourdes et asthénie profonde.

Le 1.7.65, départ en vacances en Saône-et-Loire. La malade est toujours fatiguée mais s'occupe normalement. Elle est hantée par la reprise de son travail le 29 juillet.

Le 12.7, elle va consulter un médecin qui, devant le tableau décrit plus haut, prescrit : Frénantol composé (contenant 0,025 g de Phénobarbital pour un comprimé) à la dose de deux comprimés trois fois par jour.

Le 20.7, devant la persistance d'une asthénie intense, la malade consulte à nouveau. La prescription est la suivante : Poursuite du Frénantol, Microlax, Tridocélan (six injections I.M.), Asthébiose.

Le 25.7.65, la malade refuse la sixième injection de Tridocélan et abandonne l'Asthébiose. Un lavement avec poire n'a dégagé que très peu de matières très dures.

Le 26.7, rappel du médecin traitant qui conseille l'hospitalisation. La constipation est opiniâtre et quatre tubes de Microlax sont essayés en vain.

Le 27.7.65, la malade est hospitalisée à Mâcon, dans le Service du Docteur DHERS. A l'entrée, l'examen neurologique ne montre pas de déficit moteur véritable; les réflexes ostéo-tendineux sont obtenus normalement. Mais il existe un " signe du tabouret " manifeste. Le cholestérol est à 2,50 g. et un métabolisme de base sous Nembutal est pratiqué (+ 19 %).

Dans les jours suivants, s'installe progressivement un tableau de polynévrite qui a débuté aux membres supérieurs. Le 31.7.65, la malade pouvait à peine bouger ses membres supérieurs et tous les réflexes ostéo-tendineux y étaient abolis. Elle ne pouvait pratiquement plus rester assise et il existait une bande d'anesthésie pratiquement totale de chaque côté de la colonne vertébrale autour de D6 - D8.

Le 1.8.65, accentuation des signes neurologiques aux membres inférieurs, réalisant pratiquement une quadriplégie flasque avec abolition de tous les réflexes ostéo-tendineux et atteinte de la musculature abdominale et thoracique. Par ailleurs, s'est installée une rétention d'urine qui a entraîné un sondage : on s'aperçoit alors que les urines, déjà relativement foncées au moment du sondage étaient quelques heures plus tard encore bien plus foncées, presque noires. Le diagnostic de porphyrie est alors envisagé et le Bellergal, que la malade prenait depuis son entrée, aussitôt arrêté.

Examens paracliniques. - P. L. : Albumine : 0,28; Sucre : 0,89 ; Chlorures : 7,1 ; Cytologie : moins de un élément /mm³.

- Radiographies : thoracique, colonne vertébrale, crâne, sont normales.

- N. F. : GR : 4.600.000 , GB : 12.000 avec polynucléose à 82 %.

- Urée : 0,50 g/l.

- Urines. Albumine : 0,40 g/l.

Le 2.8.65, devant la menace de troubles respiratoires, les paralysies paraissant alors atteindre les muscles de la nuque, la malade est adressée au C. A. R. du Docteur GIROUD à l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes.

A l'entrée dans le Service :

Il existe toujours quelques vagues douleurs abdominales, mais surtout la constipation s'est encore accrue.

Examen cardio-vasculaire. Le pouls est à 124, la TA à 20/11. Auscultation normale.

Examen pulmonaire. Fréquence respiratoire élevée (25), temps d'apnée réduit (la malade ne peut compter au-delà de 7-8), la spirométrie est impossible, pas de signes d'encombrement pulmonaire.

Aucun signe cutané.

Examen neurologique . - Motricité : quadriplégie flasque quasi globale avec déficit moteur important touchant toute la musculature. Seuls, les muscles triceps suraux sont peu touchés.

Atteinte de la musculature respiratoire par paralysie des muscles de l'abdomen et des diaphragmes (côtés à un ou deux). Les intercostaux sont tous bons et il n'y a aucun signe de souffrance respiratoire.

- Réflexivité : Abolition de tous les réflexes ostéotendineux.

- Paires craniennes : L'examen O. R. L. permet d'éliminer toute atteinte de la déglutition. Seule est en cause l'atteinte du V (paralysie partielle des muscles masséter) et du VII inférieur .

Les urines sont brunes, fonçant encore après exposition à la lumière.

Température : 37° 2.

Examens paracliniques . - L'examen des gaz du sang ne montre rien d'inquiétant.

- Ionogramme sanguin. Hématocrite : 43 % ; Protéines totales : 58 g/l ; Urée : 0,58 g/l ; Glycémie : 1,20 g/l ; Cl : 101 mEq/l ; Na : 142 mEq/l ; K : 4,2 mEq/l ; Osmolarité : 304 mEq/l .

- Radio pulmonaire : Image de goitre plongeant avec importante déviation trachéale en S .

- Porphobilinogène : Réaction très positive.

Traitement. Adényl : 4 ampoules par jour (une toutes les 6 heures), soit 200 mg par jour. Oxygénothérapie discontinue (10 minutes par heure). L'absence de troubles de la déglutition, la non aggravation de l'état clinique et biologique, l'absence de toute angoisse, l'absence d'un encombrement pulmonaire font repousser la trachéotomie d'emblée d'autant qu'il existe un goitre plongeant qui va rendre le geste chirurgical et la tolérance de la canule difficiles. On interviendra à la moindre aggravation.

Evolution de la maladie .

- Le 3.8.65, état clinique sans changement. Le dosage des porphyrines urinaires donne le chiffre de 3,910 mg par litre soit 1,46 mg pour 16 heures.

- Le 4.8.65, l'état clinique n'est pas modifié sinon une accélération du pouls à 130 et une augmentation de la polypnée. Mais il n'y a pas d'extension des paralysies et la malade est stabilisée sur le plan respiratoire. Dosage des porphyrines : 54 mg/l.

En début d'après-midi, brutalement, alors que la malade converse avec son mari, mort subite. Echec de toute tentative de réanimation.

RESUME ET COMMENTAIRES

Il s'agit bien d'une porphyrie aiguë; le syndrome abdominal avec douleurs lombaires, constipation opiniâtre, l'apparition d'une paralysie à caractère extensif évoluant vers la mort, les troubles psychiques à type de nervosité et d'anxiété rentrent dans le cadre classique. La mise en évidence de porphobilinogène

et de porphyrines dans les urines affirment le diagnostic. (La rapidité de l'évolution n'a pas permis de pousser les examens).

Le rôle déclenchant des barbituriques, largement administrés, dans l'apparition des troubles neurologiques peut ici encore être retenu.

Le point particulier à relever dans cette observation est le mode de début des troubles ayant fait penser à une hyperthyroïdie. Ces signes ont déjà été décrits au cours de la porphyrie aiguë mais ils étaient particulièrement trompeurs ici, car, au cortège fonctionnel, s'associaient un goitre, ayant sûrement récemment augmenté de volume et une augmentation du métabolisme de base.

Par ailleurs, a posteriori, on s'était demandé si, malgré tout, il n'aurait pas fallu trachéotomiser cette malade. Aucun élément nouveau n'était apparu et de toute façon, la mort subite n'aurait pas été évitée par la mise sous Engström puisque aucun signe de souffrance respiratoire ne l'a précédée.

OBSERVATION VI .- P... Léontine, 64 ans. Secrétaire.

ANTECEDENTS

Il n'existe aucun antécédent familial ou personnel pouvant évoquer une porphyrie.

- Du point de vue familial :

Les parents sont décédés, la mère d'un infarctus du myocarde, le père dans les suites d'une hémiplegie.

Un frère en bonne santé.

La malade n'est pas mariée.

- Du point de vue personnel :

Les seuls antécédents pathologiques notables sont une PCR peu évolutive traitée depuis 1954 uniquement semble-t-il par antipaludéens de synthèse.

HISTOIRE DE LA MALADIE.

Le début remonte au début du mois de juin 1965 par un syndrome douloureux abdominal. Une hystérectomie pour fibrome utérin est pratiquée, sous anesthésie au Nesdonal, le 10 juin 1965: l'utérus est subnormal et en tout cas sûrement pas responsable du syndrome douloureux; de toute façon le diagnostic histologique de bénignité est formel. Les suites de l'intervention ont été troublées :

1) par un épisode subocclusif,

2) par l'apparition d'une maladresse des mains avec impossibilité d'écrire, alors que la racine des membres supérieurs restait utilisable. En même temps sont notées des paresthésies aux extrémités des doigts, peu algiques, faites surtout de sensations de granité.

Quatre semaines après l'intervention, alors que les parésies s'aggravent, gagnant la racine des membres supérieurs (la malade éprouve des difficultés pour s'habiller et se peigner), mademoiselle P... part en convalescence en maison de repos. Les troubles parétiques des membres supérieurs continuant

à s'aggraver et ayant diffusé aux membres inférieurs, la malade est transférée à la clinique médicale de Vaise.

Le 15.7.65 s'installe une dyspnée impressionnante. Une chute tensionnelle à 8 avait posé le problème d'une histoire surrénalienne chez une PCR car on ne pouvait affirmer absolument l'absence d'un éventuel traitement corticoïde antérieur.

Dans les jours suivants, l'évolution s'est faite vers une régression de la dyspnée et une certaine récupération motrice au niveau du membre inférieur droit. Un syndrome de Guillain et Barré avait été alors évoqué mais la PL est normale (albumine : 0,15 ; cytologie : moins de un élément par mm³).

Finalement, la malade est hospitalisée le 29-7-65 à l'Hôpital Neurologique de Lyon dans le Service du Professeur DECHAUME.

Examen à l'entrée.

Malade en mauvais état général, avec amaigrissement important, présentant une dyspnée intense.

Examen cardio-vasculaire. Pouls : 122 ; T.A. : 13/8 ; auscultation : sans anomalies.

Abdomen souple ; foie et rate non perçus.

Examen neurologique. - Motricité. Au niveau des membres supérieurs : paralysie flasque totale, remontant jusqu'au trapèze droit mais respectant le trapèze gauche et les sterno-cléidomastoïdiens.

Au niveau des membres inférieurs : quelques contractions des quadriceps et les mouvements de flexion du pied sont encore possibles.

- Réflexivité. Tous les réflexes ostéo-tendineux sont abolis, tant au niveau des membres supérieurs que des membres inférieurs.

Cutané plantaire en flexion des deux côtés.

- Sensibilité. Subjective : la malade se plaint de dysesthésies au niveau des doigts.

Objective : il existe une hypoesthésie tactile au-dessous des genoux, sans atteinte de la sensibilité thermoalgésique. Présence indiscutable de troubles de la sensibilité profonde au niveau des membres inférieurs. Pas d'astéréognosie ; cependant, perception sur le mode douloureux de toute stimulation, sans véritable hyperpathie.

- Paires crâniennes.

Paralysie faciale gauche de type périphérique.

Troubles importants de la déglutition et de la phonation avec voix par intermittence nasonnée puis bitonale.

Pas d'atteinte de la musculature oculaire extrinsèque et intrinsèque et notamment pas de paralysie de l'accommodation.

- Pas de troubles sphinctériens.

- Pas de troubles trophiques.

Par ailleurs, on note des lésions rhumatismales de PCR au niveau des doigts.

Le diagnostic étiologique hésite. Le LCR rigoureusement normal élimine

un syndrome de Guillain et Barré. C'est cependant vers une atteinte infectieuse que l'on s'oriente, vraisemblablement virale, car il n'y a aucun argument permettant de suspecter une autre cause, toxique en particulier. Cependant, l'évolution constamment apyrétique n'est guère en faveur d'un processus infectieux.

Evolution de la maladie.

- Le 30.7.65, la dyspnée s'accroît et le malade fait un coup de cyanose au cours d'une tentative de déglutition, ce qui justifie le transfert au CIR de l'Hôpital de la Croix-Rousse dans le Service du Professeur BERTOYE.

L'examen neurologique met là encore en évidence la quadriplégie flasque avec trouble des sensibilités superficielle et profonde, sans troubles sphinctériens. Une discrète parésie faciale gauche est retrouvée. La déglutition est possible sans fausses routes. Au point de vue respiratoire, il existe une insuffisance respiratoire objectivée essentiellement par une atteinte des abdominaux avec absence totale de toux. Les intercostaux semblent normaux, mais le jeu diaphragmatique paraît faible. Au repos, légère polypnée à 30-35 mouvements par minute, mais il y a un facteur d'angoisse majorant les troubles cliniques car le temps d'apnée est voisin de 30 secondes. Il n'y a pas de cyanose et surtout, aucun encombrement broncho-pulmonaire cliniquement décelable.

L'examen cardio-vasculaire met en évidence un pouls régulier à 70, et une T.A. à 11,5/6.

Température toujours subnormale.

Les urines émises à l'entrée dans le service sont rouges, ce qui a été remarqué le même jour dans le Service du Professeur DECHAUME. Le pharmacien de garde n'a trouvé ni sang; ni fluorescence aux rayons U. V.

Examens de laboratoire. Hématocrite : 41 %; Protéines totales : 63 g/l.; K : 4,30 mEq/l.; Na : 135 mEq/l.; Cl : 94 mEq/l.; pH sanguin : 7,35; RA : 61 vol.%; pCO₂ : 40 mm Hg; Glycémie : 1,28 g/l.; Urée : 0,53 g/l.

Traitement : Réhydratation par voie veineuse ; surveillance de l'état respiratoire.

- Le 31.7.65. Du point de vue déglutition, il n'y a toujours pas de paralysie du voile mais le malade a fait aujourd'hui une fausse route alimentaire. Aussi une sonde gastrique a été mise en place.

Examens de laboratoire. Urines : Sucre 0; Albumine : 0; Sédiment : assez nombreuses cellules, quelques leucocytes non altérés. Glycémie : 1,20 g/l.; Amylasémie : 150 U.S.

E.C.G. Rythme sinusal à 95. Espace QT dans les limites physiologiques. Absence d'anomalies des complexes rapides tant au point de vue amplitude que morphologie, et de la repolarisation. On note seulement un axe légèrement gauche à -10, -20, un aspect rS en précordiales avec ondes S prédominantes jusqu'en V6.

- Le 1.8.65, la glycémie est à 0,75 g/l.

- Le 2.8.65, la glycémie est à 1 g/l. et on demande : sérologie des oreillons, des virus pneumotropes ; dosage des anticorps poliomyélitiques et coxsackie B. Le séro-diagnostic de la toxoplasmose est négatif.

- Le 3.8.65 : depuis son arrivée dans le service, l'état de la malade est

stationnaire tant au point de vue des paralysies de membres que de la paralysie respiratoire. Celle-ci représente évidemment le problème majeur mais les ionogrammes sanguins restent satisfaisants ; il n'y a pas de cyanose ni d'encombrement broncho-pulmonaire et on n'a pas été obligé de recourir à la trachéotomie. On n'a pas encore osé refaire un essai de déglutition spontanée.

Examens de laboratoire : Réaction de Paul et Bunnell négative ; sérodiagnostic des leptospiroses négatif ; glycémie à 1,36 g/l.

Le problème étiologique n'est pas encore résolu ; il n'y a aucun signe de saturnisme et la malade n'a pas reçu de sels d'or depuis 18 mois.

- Le 4.8.65 est pratiqué un examen électrique (Docteur NAUDIN) : " atteinte diffuse et sensiblement symétrique des muscles des membres supérieurs et des membres inférieurs avec RD partielle plus ou moins accentuée. Examen évoquant surtout une polyradiculonévrite ".

Glycémie : 1,96 g/l.

Le dosage des porphyrines urinaires (urines du 31.7) confirme le diagnostic de porphyrie : coproporphyrines : 12,1 mg/l.

uroporphyrines : 8,7 mg/l.

Traitement : Adényl I.M. : 200 mg/j ; Nicobion : 2 comprimés/j.

Du point de vue respiratoire, état stationnaire ; il n'y a pas encore d'indication de trachéotomie.

- Le 5.8.65. E.C.G. Le tracé objective une tachycardie sinusale à 110, avec QT à la limite supérieure de la normale, sans anomalies, de la dépolarisation et de la repolarisation. L'aspect S prédominant dans le precordium a disparu.

- Le 6.8.65. Les examens biologiques faits sur les urines du 2.8 donnent les résultats suivants :

Porphobilinogène : 50,6 mg/l.

AAL : 9,1 mg/l.

Uroporphyrines : 7,4 mg/l.

Coproporphyrines : 9,4 mg/l.

Identification de l'isomère de l'uroporphyrine : l'élimination porte sur l'uroporphyrine III avec de faibles traces d'uroporphyrine I.

La glycémie est à 2,48 g/l.

- Le 8.8.65. Apparition d'une crise asphyxique aiguë ; l'indication de ventilation assistée a été posée et la trachéotomie pratiquée d'urgence sans incidents.

- Le 9.8.65, la glycémie est à 2,14 g/l.

- Le 10.8.65, l'électrophorèse montre une augmentation des α 2 globulines (16 %) et une diminution des γ globulines (10 %).

- Le 11.8.65 ; la ventilation pulmonaire est toujours bien supportée et la malade s'est bien adaptée à l'appareil, ce qui témoigne de l'insuffisance respiratoire.

Du point de vue paralysies : état stationnaire.

Enfin, on note un ballonnement abdominal sans troubles du transit.

Les différents examens sérologiques demandés sont bien entendu négatifs.

- Le 13.8.65, l'élimination urinaire des cortico-stéroïdes en 24 heures est de 1,00 mg et celle des 17-cétostéroïdes de 11 mg.

- Le 16.8.65, la glycémie est à 2,39 g/l.
- Le 17.8.65, la situation se présente comme suit :

1) Au point de vue neurologique, pas de modifications importantes: au niveau des membres inférieurs, des mouvements de flexion du pied et quelques contractions du quadriceps sont toujours possibles. Au niveau des membres supérieurs, déficit global respectant le trapèze gauche. Pas de paralysies oculo-motrices. Pas de paralysie faciale ce matin. Enfin, du point de vue sphinctérien, pas de troubles urinaires, mais incontinence anale. La malade est toujours porteuse d'une sonde gastrique et on juge préférable de ne pas explorer les possibilités de déglutition.

2) Sur le plan respiratoire l'état est satisfaisant.

3) Le fait nouveau est l'apparition depuis 24 heures d'un ictère qui a commencé au niveau des conjonctives mais qui est global aujourd'hui. Il n'est pas accompagné de prurit mais les urines, assez claires les jours précédents, ont foncé à nouveau. A l'examen, la région sous-costale droite est douloureuse de façon diffuse sans point douloureux exquis. A noter également une élévation thermique à 38°9 ces derniers jours et une diurèse faible.

Sur le plan diagnostique, on ne pense pas que cet ictère soit lié à la thérapeutique actuelle. L'hypothèse d'une affection vésiculaire ou cholédocienne intercurrente est peu probable (radio de l'abdomen sans préparation demandée cependant). On se demande plutôt s'il ne s'agit pas d'une manifestation de la porphyrie traduisant l'insuffisance hépatique, d'autant que la glycémie est retrouvée élevée sans raison valable.

Sur le plan traitement, sans attendre les résultats du bilan hépatique, on met la malade à : Rocmaline, Vitamine K1, complexe vitaminique B, antispasmodiques.

- Le 17.8.65. Ce matin, l'état de la malade est inquiétant. L'ictère a foncé, il est flamboyant, s'accompagne d'oligurie, d'albuminurie (0,55 g/l.). Les tests hépatiques sont très perturbés (Mac Lagan : 4,6 U.V. ; Kunkel : 6,9 U.V. ; Hanger : ++++) et la prothrombine est à moins de 10 %, ce qui fait craindre une évolution grave à très brève échéance.

Le mécanisme de l'accident reste obscur. On a seulement noté, 4 jours avant l'apparition de l'ictère, qu'une perfusion isogroupe A, techniquement parfaitement réalisée après vérification des groupes, mais sans cross-match, a été accompagnée d'un collapsus et a été interrompue. La nouvelle vérification n'a apporté aucun argument.

Examens de laboratoire:

Urines du 16.8.65 : Coproporphyrines : 5,7 mg/l.;

Uroporphyrines : 0,74 microgrammes/l.;

Urines du 17.8.65 : Coproporphyrines : 16,2 mg/l.;

Uroporphyrines : 0,357 mg/l.

- Le 20.8.65 : l'évolution a été rapide et la malade est décédée le matin dans un tableau de collapsus que rien n'avait pu juguler depuis 36 heures (Aramine. Hémi-succinate). La diurèse s'était effondrée, la glycémie avait diminué (0,90 g/l.) ; deux hématémèses témoignaient des troubles de la coagulation et du grand tableau d'insuffisance hépatique constitué depuis quelques jours.

EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE (Dr VAUZELLE)

Les différents fragments examinés sont considérablement altérés par l'autolyse cadavérique.

- Le rein présente un état congestif particulièrement marqué au niveau des glomérules, mais on ne trouve aucun signe de glomérulo-néphrite. Les altérations dues à l'autolyse sont au maximum au niveau des tubes, ce qui interdit toute tentative d'interprétation.

- La rate est très congestive, avec dilatation des sinus qui sont gorgés de globules rouges. On retient l'existence d'une sclérose assez nette, à disposition trabéculaire et périvasculaire.

- Le foie est le siège de remaniements très importants à type de foyers de nécrose très étendus dont l'authenticité peut être affirmée de façon catégorique, car aucune confusion n'est possible avec de simples lésions post-mortem. Les plages de nécrose, assez vastes, sont caractérisées par une dislocation totale des travées hépatiques, avec effacement des contours cellulaires, pycnose des noyaux. A ces graves lésions dégénératives s'ajoute par endroit un afflux de cellules inflammatoires polymorphes où prédominent les polynucléaires altérés. Cet ensemble évoque a priori l'ictère grave d'origine infectieuse. Là où les hépatocytes sont relativement conservés, on constate une surcharge pigmentaire de leur cytoplasme, probablement en relation avec la porphyrie. La seule anomalie curieuse et difficilement explicable est la présence sur l'ensemble de la préparation d'assez nombreux néocanalicules biliaires, dont certains paraissent situés en plein parenchyme à distance des espaces-portes. La structure très orthoplasique de ces formations et l'absence de toute atypie suspecte permettent d'éliminer formellement un processus néoplasique de type collangiome. Il s'agit plutôt de néocanalicules biliaires dont la présence en grand nombre paraît difficilement conciliable avec les autres lésions du parenchyme hépatique.

RESUME ET COMMENTAIRES

Cette observation est donc celle d'une porphyrie aiguë, confirmée biologiquement par le dosage des porphyrines, du porphobilinogène et de l'AAL.

Un certain nombre de points méritent d'être soulignés :

- Le rôle déclenchant de l'intervention chirurgicale ou plus précisément de l'anesthésie générale au Nesdonal, dans l'apparition du syndrome neurologique.

- Le tableau neurologique lui-même a fait penser au départ à un syndrome de Guillain et Barré. Il faut noter la présence de troubles de la sensibilité objective, superficielle et profonde qui font classiquement défaut, et également la rapidité et la gravité de l'extension bulbaire.

- L'amylasémie a été notée à 150 Unités Somogyi. Quant à la glycémie, elle a été constamment perturbée : à 1,28 g/l. le 30.7, elle est passée par un

minimum le 1.8.65 (0,75 g/l.) et par un maximum le 6.8.65 (2,48 g/l.) . Une albuminurie à 0,55 g/l. s'est manifestée en fin d'évolution.

- Enfin et surtout la constitution d'un grand tableau d'insuffisance hépatique est l'élément le plus intéressant de cette observation. L'ictère, rapidement flamboyant était accompagné d'une hyperthermie et de grosses perturbations du bilan biologique hépatique. L'étiologie en est obscure. En effet, bien qu'une insuffisance hépatique ait déjà été observée dans le service au cours d'une porphyrie, cette éventualité n'est pas courante. Cet ictère ne semble pas en relation avec la thérapeutique. S'agit-il alors d'un ictère d'origine infectieuse ? L'examen histopathologique semble le confirmer. Dans ce cas, l'ictère est-il la cause de la poussée porphyrique sur un terrain prédisposé, ou bien est-il la conséquence de la fragilité hépatique des porphyriques qui pourrait favoriser l'évolution grave d'une hépatite infectieuse ?

OBSERVATION VII .- F... Auguste. 37 ans. Charbonnier

ANTECEDENTS

- Familiaux. Aucun membre de la famille ne paraît être atteint de porphyrie aiguë .

- Personnels.

En 1955, le malade a présenté un syndrome douloureux abdominal étiqueté " colique néphrétique ".

Depuis, il signale des épisodes douloureux imprécis.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Le début remonte au 20.9.65 alors que depuis quelque temps se dessinaient des troubles psychiques à type d'irritabilité et de psychasthénie, le malade se plaint de douleurs lombaires irradiant vers les bourses avec urines rouges. Il est hospitalisé à Saint-Etienne avec le diagnostic de colique néphrétique . Mais progressivement, il présente des douleurs abdominales diffuses, des parésies au niveau de la racine des membres et des troubles psychiques à type de confusion. De plus, les urines, normales à l'émission, foncent à la lumière au bout d'un certain temps. On pose alors le diagnostic de porphyrie aiguë.

Le 22.9.65, apparaît une polypnée superficielle. Devant la possibilité de troubles respiratoires plus graves, le Docteur RIFFAT préfère l'adresser dans le Service d'Urgence Médicale du Professeur ROCHE à l'Hôpital Edouard Herriot.

Examen à l'entrée

Malade très asthénique mais en bon état général.

Température : 38°5.

Examen cardio-vasculaire. Pouls : 116 ; TA : 12/7 ; Auscultation cardiaque normale.

Examen pulmonaire. Poumons assez clairs à l'auscultation, pas d'encombrement, polypnée à 30, cyanose.

Examen abdominal. Ventre souple, le foie et la rate ne sont pas perçus. Il existe une légère douleur à la pression de la fosse iliaque droite. Constipation opiniâtre.

Examen neurologique. - Motricité.

Le malade présente une quadriparésie à prédominance rhizomélique (l'extension des membres supérieurs et la flexion des membres inférieurs sont difficiles; la supination des membres supérieurs et l'élévation des membres inférieurs impossibles) mais avec conservation relative des mouvements des extrémités.

Pas d'amyotrophie.

- Réflexivité.

Tous les réflexes ostéo-tendineux sont abolis.

- Paires craniennes.

La déglutition est impossible.

Du point de vue psychique.

Malade conscient répondant par signes aux questions.

Pas de troubles cutanés.

Les urines foncent au bout d'un certain temps d'exposition à la lumière du jour.

Devant l'amplification des troubles respiratoires (tirage sus-sternal, gonflement sus-hyoïdien, cyanose intense) le malade est trachéotomisé et mis sous Engström.

Evolution de la maladie.

- Le 24.9.65, sur le plan biologique, on a la confirmation du diagnostic de porphyrie aiguë (recherche de porphobilinogène positive). La P.L. pratiquée est normale. L'examen des urines est normal (Albumine : 0, Sucre: 0).

L'épouse du malade, interrogée, précise que celui-ci aurait pris les drogues suivantes dans les jours qui ont précédé l'installation des troubles neurologiques : Lamaline: deux comprimés pendant deux jours; Salgydal: 2 suppositoires ; Thiodérazine : 25 gouttes ; Normacol.

- Le 25.9.65, le malade est transféré au C.I.R. de l'Hôpital de la Croix-Rousse dans le Service du Professeur BERTOYE. Il a été ventilé correctement au cours du transport.

Malade en bon état général, non cyanosé.

Ce qui frappe à l'examen, c'est le mutisme et l'absence de réactivité du malade, même à des sollicitations douloureuses. Outre la quadriplégie flasque avec abolition des tendineux, l'examen neurologique montre que le malade ébauche un grasping réflexe et présente quelques tremblements des extrémités lorsqu'elles sont en porte à faux. Au niveau de la face la motricité est normale, le clignement à la menace, le réflexe cornéen et le réflexe photomoteur persistent: il existe un succing réflexe.

Le reste de l'examen est négatif : cliniquement, pas d'encombrement bronchique. Examen cardio-vasculaire normal (pouls à 90; TA à 12/8). Abdomen souple, pas de déshydratation cliniquement décelable.

E.E.G. Enregistrement pratiqué au lit. On note, au niveau des régions occipitales, une activité irrégulière, à 8-9 c/s, réagissant inconstamment à l'ouverture des yeux. Le tracé est surchargé, d'une part par des bouffées diffuses, d'autre part par des ondes plus lentes à 3 c/s, correspondant le plus souvent à un endormissement. On a même noté à plusieurs reprises l'apparition de rythmes rapides diffus évoquant des spindles, mais un peu anormaux par leur large répartition.

En conclusion, cet enregistrement objective essentiellement des troubles de la vigilance.

Résultats de laboratoire :

Urines fraîches (du 24.9).

- Porphobilinogène : 126 mg/l.

- Acide Delta-amino-lévulinique : 26 mg/l.

Urines des 24 heures (du 24.9).

- Uroporphyrines préformées : 7,9 mg/l.

- Uroporphyrines après transformation des précurseurs : 70 mg/l.

- Coproporphyrines : 0,47 mg/l.

- Isomère de l'Uroporphyrine : l'élimination de l'uroporphyrine porte sur l'Uroporphyrine III avec des traces d'Uroporphyrine I.

Traitement : Adényl. Pénicilline, colimycine en raison d'une hyperthermie à 39°5.

- Le 26.9.65. Résultats de laboratoire. Urée : 0,92 g/l.; Glycémie : 0,90 g/l.; Hématocrite : 35 %; Cl : 108 mEq/L.; Na : 137 mEq/l.; K : 4,1 mEq/l.; Protéines totales : 60,5 g/l.; pH sanguin : 7,51; pCO₂ : 28.

- Le 27.9.65 la température est toujours très élevée (39°7) et on pratique une hémoculture.

L'état de conscience est sensiblement normal, mais on est frappé par les trémulations très importantes notées au niveau de la face et en particulier du menton. Il n'y aurait pas eu d'intoxication éthylique chronique.

Examens de laboratoire. Urée : 0,84 g/l.; Glycémie : 1,18 g/l.; Bilan hépatique : Mac Lagan : 1,2 U.V., Kunkel : 7,7 U.V., Hanger : +, Prothrombine : 90 %, Phosphatases alcalines : 4,6 U.B., Fibrinogène : 5,20 g/l., Electrophorèse : légère diminution des γ globulines (13 %), augmentation des α_2 globulines 17 %, S/G : 0,83. Urines : Albumine : 0,50 g/l.; Sucre : 0; sédiment : flore microbienne : +, quelques leucocytes parfois en amas. Numération et formule sanguine : GR : 3.940.000, GB : 36.200, PN : 85 %.

Les urines sont claires actuellement.

- Dans la nuit du 27 au 28.9.65, vers une heure du matin, brutalement, l'externe de garde constate une diminution de la TA à 7 et presque simultanément un arrêt cardiaque qui est resté irréversible malgré le massage cardiaque par voie externe et le pace maker qui ont pourtant été mis en oeuvre dans les délais les plus brefs. Décès à 1 heure.

RESUME ET COMMENTAIRES

Ce malade présentait donc une porphyrie aiguë ainsi que le prouve la recherche positive dans les urines des uroporphyrines, du porphobilinogène et de l'AAL.

Le début simulant une colique néphrétique est bien classique. Les sédatifs administrés à cette occasion qui contiennent du pyramidon et des barbituriques n'ont pu que favoriser l'apparition du tableau neurologique dans lequel il faut retenir l'existence d'un tremblement.

D'autres particularités sont à noter :

- La forte élévation thermique avec leucocytose importante et polynucléose paraît devoir être mise sur le compte d'une suppuration bronchique (confirmée par le laboratoire).

- L'élévation de l'urée sanguine, l'albuminurie, les perturbations du bilan hépatique.

- Surtout, le tableau psychique à type de "mutisme akinétique" présenté par le malade.

- Enfin, l'évolution, qui a été ici encore extrêmement rapide.

OBSERVATION VIII.- F... Simone. 30 ans. Religieuse.

Nous présentons ici cette observation in extenso, à titre documentaire, pour donner une idée de la complexité et de la gravité que peuvent revêtir certaines formes majeures. Nous donnerons à la suite de l'observation un résumé synthétique des principales manifestations.

ANTECEDENTS

- Personnels. Aucun antécédent notable.

- Héréditaires.

La mère de la malade fut hospitalisée à l'âge de 53 ans, du 20.12.52 au 16.1.53 dans le Service du Professeur DELORE.

L'hospitalisation fut motivée par des douleurs des deux genoux apparues depuis 6 mois, avec un examen clinique objectif négatif à son entrée.

Elle présentait de plus des crises douloureuses abdominales récidivantes apparues plusieurs années auparavant, accompagnées de diarrhée, de vomissements ou de nausées, quelquefois de température et d'urines colorées.

Une de ces crises était apparue durant son hospitalisation, déclenchée par la préparation au Phénidol, administrée pour une radiographie vésiculaire. Celle-ci était d'ailleurs négative, sans calcul visible. Il a été discuté à cette époque, outre une lithiase vésiculaire, une pancréatite.

Vingt jours après l'admission, constitution d'un syndrome neurologique avec paraplégie flasque des membres inférieurs, qui s'est étendue aux membres supérieurs avec paralysie diaphragmatique. Le diagnostic de "Syndrome de

Landry " a été alors porté.

La malade est décédée par syncope brutale le 16.1.53.

Examens biologiques pratiqués lors du séjour. Urée : 0,60 g/l. ; Cholestérol : 1,90 g/l. ; Acide urique : 50 mg/l. ; Tests hépatiques : normaux. Sérologie sanguine : négative ; Glycémie : 1,08 g/l. ; Glycosurie : 0 ; Lipémie : 7 g/l. ; Amylasémie : 87 U ; Calcémie : 90 mg/l. ; L.C.R. : eau de roche, 1 élément blanc par mm³, albumine : 0,20 g/l., sucre : 0,01 g/l. (?) .

La vérification a été faite, mais il n'y a pas eu de compte-rendu macroscopique.

Deux examens histopathologiques ont été pratiqués par le Professeur GUICHARD :

1) Moëlle épinière dorsale inférieure : lésions dégénératives et scléreuses.

2) Pancréas : en état d'involution adipeuse partielle avec lobules pancréatiques normaux, aussi bien du point de vue des acini que des îlots endocrines.

Le diagnostic finalement posé semble être celui de porphyrie mais aucun examen biologique n'est retrouvé dans cette observation, bien qu'il soit mentionné à plusieurs reprises que les urines ont été constatées très colorées.

Le père de la malade est en bonne santé.

- Collatéraux.

La malade a 7 frères.

Parmi ceux-ci, F... Lucien, 41 ans, magasinier, a été admis le 10.11.65 à l'Hôpital de la Croix-Rousse dans le Service du Professeur BERTOYE.

En effet, l'interrogatoire de ce sujet est assez évocateur. Depuis plusieurs années, il souffre de douleurs lombaires à type de courbatures sans irradiations abdominales ni dans les organes génitaux externes et de douleurs pseudo-appendiculaires sans troubles du transit, ni vomissements. La première de ces crises douloureuses semble être apparue vers l'âge de 17 ans. Il se plaint également de crampes au niveau des deux membres inférieurs et de paresthésies transitoires sur le bord cubital du membre supérieur droit.

Il faut retenir aussi l'existence d'une asthénie ancienne, avec fatigabilité rapide aux petits efforts, et d'une photosensibilité se traduisant par des érythèmes bulleux dans le dos lors d'expositions au soleil.

Le sujet mentionne d'autre part l'apparition récente d'une constipation. Et surtout il a remarqué trois fois au cours de la dernière année, que ses urines étaient sombres.

Enfin, on note l'existence d'un état dyspnéique ancien. Le malade a d'ailleurs été soigné il y a un an environ pour un emphysème pulmonaire ayant nécessité une convalescence de 3 mois dans une maison de repos. Il n'a pas encore repris son travail et se plaint actuellement surtout d'une très grande asthénie. Il n'a jamais reçu de médicaments auparavant; mais durant son séjour en maison de repos, il a pris à plusieurs reprises de l'Optalidon et peut-être du Gardénal pour des douleurs dentaires; à ce moment notamment seraient apparues des nausées et une constipation opiniâtre et aurait été constatée la première émission d'urines sombres.

L' examen clinique est pratiquement normal. Et les examens de laboratoire pratiqués jusqu'à ce jour ne montrent pas d'anomalies. Les premiers dosages des porphyrines urinaires ont donné les résultats suivants :

Coproporphyrines : 93 microgrammes/24 heures.

Uroporphyrines : 8,5 microgrammes/24 heures.

Monsieur F... Lucien est marié et a 3 enfants. Un épisode pathologique présenté par sa fille Jacqueline, âgée de 17 ans, nous paraît intéressant à rapporter.

Alors qu'elle était enceinte de 7 mois, elle est hospitalisée le 19.11.64 à l'Hôpital Général de Valence pour pyélo-néphrite.

Le tableau clinique est constitué de douleurs lombaires prédominant à droite avec température à 40°, oligurie, urines brun sombre et dyspnée. Examen des urines : Albumine : 0,60 g/l., présence de pus et de colibacille. La N.F. objective une anémie à 2.500.000. Traitement institué : Perfusion de Pénicilline (10 M) et Terramycine (1 g.) + Tifomycine intramusculaire (0,50) + Rufol (6 comprimés).

Dans les jours suivants l'admission, la température reste à 39°- 40°, la malade vomit à la moindre tentative d'alimentation par voie buccale, l'état général s'aggrave, la dyspnée s'intensifie, l'anémie est toujours importante.

La malade signale alors que depuis 1 mois ses urines sont foncées et que depuis une semaine elle souffre de douleurs lombaires, mais aussi de douleurs abdominales et musculaires généralisées. Elle présente en outre depuis 6 jours une constipation opiniâtre.

Le 25.11.64, la malade est transférée dans la Clinique Obstétricale du Professeur PIGEAUD à l'Hôpital Edouard Herriot.

A l'entrée : malade pâle, se plaignant d'une douleur lombaire droite avec irradiation vers le bas sur le trajet urétéropyélique. Tachypnée. T.A. : 9/5, Pouls : 120.

L'examen abdominal objective un point douloureux dans la fosse lombaire et des points douloureux urétéraux. H.U. : 27 cm. B.C. +. " Position du fœtus difficile à déterminer, celui-ci semble d'ailleurs plus petit que ne le laisse prévoir la grosseur de l'abdomen ".

Le 26.11.64, la malade est vue par le Professeur PIGEAUD. " La malade présente une anémie importante et une température paraissant liée à une pyélo-néphrite. Les antécédents familiaux de porphyrie pourraient expliquer l'anémie et les douleurs lombaires ".

Recherche des porphyrines urinaires : 70 microgrammes/24 heures.

Examen cytotactériologique des urines pratiquement négatif, ce qui traduit une grosse amélioration sur l'examen précédent.

Ionogramme. Urée : 0,30 g/l. ; Glycémie : 0,82 g/l. ; R.A. 35 volumes; Hématocrite : 32 %. Na et K sont un peu bas.

N.F. : G.R. 3.400.000 ; G.B. : 17.200 avec 85 % de PN. Hb : 62 % ; V.G. : 0,91.

Plaquettes : 324.000.

Traitement : purée de globules (250 cc).

Le 27.11.64. " On peut admettre, d'une part, une pyélonéphrite aiguë expliquant la température et la leucocyturie, d'autre part, la possibilité d'une porphyrie ".

Traitement du 25.11 au 1.12 : Hygroton, Rufol, Gluconate ferreux.

La malade sort le 2.12.64.

L'accouchement se déroula normalement. Depuis, la malade est en parfaite santé.

Le 4.2.65 fut faite, par le Laboratoire d'Analyses Médicales de l'Institut Mérieux, une recherche de porphyrines et des précurseurs chez les 3 enfants de Monsieur F... Lucien. Elle fut négative.

Des examens biologiques furent également pratiqués chez le père et trois des autres frères de F... Simone. Ils se révélèrent négatifs.

HISTOIRE ACTUELLE.

Depuis longtemps, la malade se plaint d'une asthénie relativement importante.

Mais surtout, il a été remarqué de longue date par l'entourage, que F... Simone présentait des troubles importants du comportement dont il a été impossible de connaître la nature exacte, mais qui de toute façon ont motivé une consultation chez un psychiatre.

Le début semble se situer aux alentours du 20.10.63. Un grand drame abdominal aigu fait de douleurs diffuses avec vomissements et constipation et accompagné d'amaurose transitoire, motive une exploration chirurgicale sous Pentotal (Mac Burney + L. M. S. O.) évidemment négative.

Dans les jours suivants, apparition de troubles neurologiques.

Le diagnostic de porphyrie aiguë est alors porté dans le Service du Docteur DEPAILLAT, à l'Hôpital Général de Tulle, qui note en outre un diabète discret.

Le syndrome neurologique s'aggrave rapidement, réalisant une paralysie ascendante avec, le 9.11.63, paralysie des membres supérieurs et insuffisance respiratoire purement motrice.

Devant la menace d'une atteinte des centres respiratoires, le transfert de la malade dans le C.I.R. du Professeur JEUNE à l'Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon est décidé. Transport en hélicoptère sans incident.

A l'entrée (le 9.11.63).

Malade pratiquement comateuse et hypothermique.

Examen cardio-vasculaire. T.A. : 13,5/7 ; Pouls à 120 mais régulier.

Examen neurologique. Il montre :

- 1) Une quadriplégie flasque avec abolition des réflexes tendineux et cutanés et atteinte des trapèzes mais respectant encore les muscles de la nuque.
- 2) Des paralysies respiratoires avec :
 - Atteinte des deux diaphragmes (ébauche de bascule thoraco-abdominale);
 - Atteinte des intercostaux inférieurs. La respiration se fait seulement par les intercostaux supérieurs et les muscles du cou, entraînant un tirage sus-sternal;
 - Toux impossible et inefficace.

Par contre,

- Il n'y a pas d'encombrement broncho-pulmonaire ni pharyngé;
- Il n'existe pas de paralysie du voile mais la déglutition est impossible.

La sensibilité est inexplorable en raison des troubles psychiques.

Examen abdominal : négatif.

Devant l'intensité de l'atteinte respiratoire, purement périphérique cependant, une trachéotomie sous A.L. est pratiquée. Mise en ventilation assistée à l'Engström auquel là malade s'adapte d'emblée sans difficultés. Peu après la trachéotomie, petite chute tensionnelle à 8, partiellement corrigée par l'Hydrocortisone intra-veineuse.

Outre le traitement symptomatique, Adényl (4 ampoules par jour).

Evolution de la maladie. (Les résultats des recherches des porphyrines urinaires et de leurs précurseurs sont rassemblés sur un graphique).

- Le 10.11.63. E.C.G. Tachycardie sinusale à 135. Conduction A.V. normale. Morphologie et amplitude des complexes normales. Allongement de QT net surtout en dérivations standard (QT : 0,36 - max. 0,30 pour un rythme à 135) avec fusion partielle de T et P. Absence de troubles nets de la repolarisation mais ondes T aplaties.

- Le 12.11.63. L'atteinte respiratoire très importante nécessite une respiration assistée permanente, elle ne s'accompagne pas de troubles importants de la déglutition mais la quantité d'aliments absorbés est insuffisante et une sonde gastrique est mise en place.

Le tableau neuro-psychique est inchangé.

NF. GR : 4.430.000, GB : 20.600 avec 82 % de PN.

- Le 13.11.63. Le diagnostic de porphyrie aiguë est confirmé par la biologie :

Porphobilinogène : 63 mg/l.

A.A.L. : 30 mg/l.

Uroporphyrines : 1,45 mg/l. - 2,60 mg/24 heures.

Isomère III : 80 %

Isomère I : 20 %

Coproporphyrines : 0,14 mg/l. - 0,252 mg/24 heures.

- Le 14.11.63. - Examen électrique des membres inférieurs : l'examen a montré une inexcitabilité faradique des principaux muscles et en particulier des jambiers antérieurs droit et gauche. On a observé une inexcitabilité faradique des nerfs SPE droit et gauche. L'examen galvanique a été très mal supporté; on n'a pu utiliser que des intensités assez faibles qui n'ont trouvé aucune réponse musculaire. L'examen est donc incomplet.

Electromyogramme du jambier antérieur gauche. Au repos, on a observé des potentiels de fibrillation typique, indices certains de la présence de fibres dénervées au sein du muscle.

Aux essais de contraction volontaire, on n'a obtenu aucune réponse.

L'examen électromyographique du jambier antérieur montre donc une dénervation totale de ce muscle.

- E.C.G. Ralentissement du rythme avec tachycardie à 115.

Persistance d'un allongement net de QT (0,40). Troubles de la repolarisation avec ondes T aplaties et aspect d'ischémie - lésion sous-épicaudique antéro-septale (discutable) en V1 - V3.

- Le 20.11.63 - Sur le plan neurologique, l'évolution est absolument stationnaire : on ne note aucune tendance à la régression des paralysies ; la déglutition est toujours impossible et il n'y a aucune autonomie respiratoire.

- Les troubles psychiques ont tendance à s'atténuer mais il persiste encore un état de confusion mentale assez marquée.

- Par ailleurs, ce matin, la malade est subictérique et fébrile.

- E.C.G. Tachycardie sinusale à 150. L'allongement pathologique de QT a disparu (0,26 à 0,28). Par contre, existence d'ondes T pointues, de type ischémie sous - endocardique antérieure étendue (V2 - V6) qui semble à retenir, tout au moins par rapport aux tracés antécédents.

Traitement : l'Adényl est toujours poursuivi mais semble inefficace. On rajoute, sans illusion, de la Bévité (200 mg) et on met la malade à la Fucidine en raison de la présence d'un staphylocoque dans les sécrétions bronchiques.

- Le 22.11.63. Deux faits nouveaux sont à noter :

1) L'apparition hier matin d'un état phlébitique du membre inférieur gauche, favorisé probablement par la dénudation, avec au niveau du mollet une phlyctène hémorragique. Cette tendance hémorragique est évidemment surprenante par la coexistence avec une phlébite mais elle semble très importante car il existe des ecchymoses. La malade ne reçoit pas de médication anticoagulante.

2) Cette nuit, la malade a fait en outre un mélaena important. La prothrombine est considérablement abaissée (28 %) et signe l'atteinte hépatique grave. La malade reçoit de la vitamine K1 à fortes doses (100 à 200 mg par 24 h) et des transfusions de sang frais.

Le fibrinogène étant à un taux normal, il n'y a pas d'indication d'instituer de perfusion de ce corps.

Examens de laboratoire. Bilan hépatique. Bilirubine directe ++ ; Bilirubine totale : 85 mg/l. ; Protéines totales : 56 g/l. ; Sérum-albumine : 26 % ; S/G : 0,86 ; Tests hépatiques : Mac Lagan : 2,3 U.V. ; Kunkel : 4,9 U.V. ; Hanger : +++ ; Transaminases G.O. : 68 U , G.P. : 20 U.

- Le 23.11.63 - Prothrombine : 43 %

- Electrophorèse : Albumine : 40 % ; α 1 globuline : 5 % ; α 2 globuline : 22 % ; β globuline : 13 % ; γ globuline : 20 %.

- Le 25.11.63 - Examen du fond d'oeil normal.

- E.E.G. (Dr A. FOURNET) : " Le tracé est le siège d'un rythme ralenti sur les deux hémisphères, à 5-6 c/s, sans anomalie en foyer, ni signes irritatifs ; le ralentissement est constant pendant toute la durée de l'enregistrement. L'hyperpnée n'est pas réalisable (Engström) non plus que la stimulation lumineuse intermittente (E.E.G. pratiqué au lit).

" En conclusion : tracé très ralenti dans son ensemble sans signes de souffrance focalisés ".

- E.C.G. : régression de la tachycardie qui n'est plus qu'à 105. QT dans les limites physiologiques. Absence de troubles notables de la dépolarisation et de la repolarisation.

- Le 26.11.63 - Thromboélastogramme : aspect de thrombopénie.

- Numération des plaquettes : 66.000 /mm³.

- Le 27.11.63 - Depuis l'accident hémorragique présenté par la malade le 22, l'état s'est légèrement amélioré. L'état local de l'escarre du mollet gauche est en revanche assez catastrophique mais ce qui est le plus préoccupant, c'est l'existence, en plus de l'atteinte hépatique, confirmée par la biologie, d'une atteinte rénale avec azotémie qui atteint 3,60 g/l., hyperchlorémie et hypernatrémie.

Le bilan de coagulation montre de gros troubles, en principe d'origine hépatique ; le bilan d'hémolyse ne montre pas d'anomalies.

Le pronostic reste sombre, mais paraît quand même moins fâcheux qu'il y a quelques jours.

- Décembre 63. La malade s'enfonce dans un état gravissime avec coma, tendance au collapsus et hypothermie (33°). L'insuffisance rénale avec azotémie et acidose s'ajoute à l'insuffisance hépatique, aussi mal expliquée que cette dernière d'ailleurs.

Au point de vue neurologique l'état de la malade reste absolument inchangé. Déglutition et respiration sont toujours impossibles et on ne constate aucune récupération motrice.

L'escarre du mollet gauche reste considérable, elle ne présente aucune tendance au comblement.

A tout hasard, on essaye d'augmenter les doses d'Adényl, en passant à 300 mg/j.

E.C.G. pratiqué le 6.12.63. Le rythme est à nouveau plus rapide, à 125, avec allongement de QT (0,36) - Aplatissement des ondes T en toutes dérivations.

- Début janvier 64. L'état de conscience s'améliore mais il n'y a toujours aucune récupération motrice.

La malade arrive à déglutir un peu d'eau mais déglutit toujours mal sa salive.

La plaie de la jambe est propre.

Une diarrhée, récemment apparue, est pratiquement guérie.

- Le 15.1.64. Collection purulente de la fesse gauche, incisée hier. Pour le moment, on arrête tout traitement par piqûres; on donnera pendant 10 jours Adényl per os et Nicobion per os.

- Le 25.1.64. L'état est nettement aggravé avec hypothermie à 33°, altération de la conscience. La malade présente un tableau métabolique complexe. Il s'agit d'une acidose métabolique hyperchlorémique avec hypernatrémie et azotémie mais sans hyperkaliémie. Dans l'état actuel, il n'est pas possible de recueillir les urines pour juger de façon plus précise de l'état rénal et en particulier de l'urée, du Na et du K.

On va essayer de mettre en route une perfusion sans apport de Na en raison de l'hyperchlorémie et natrémie et prévoir un flacon de purée de globules et non de sang en raison de l'azotémie.

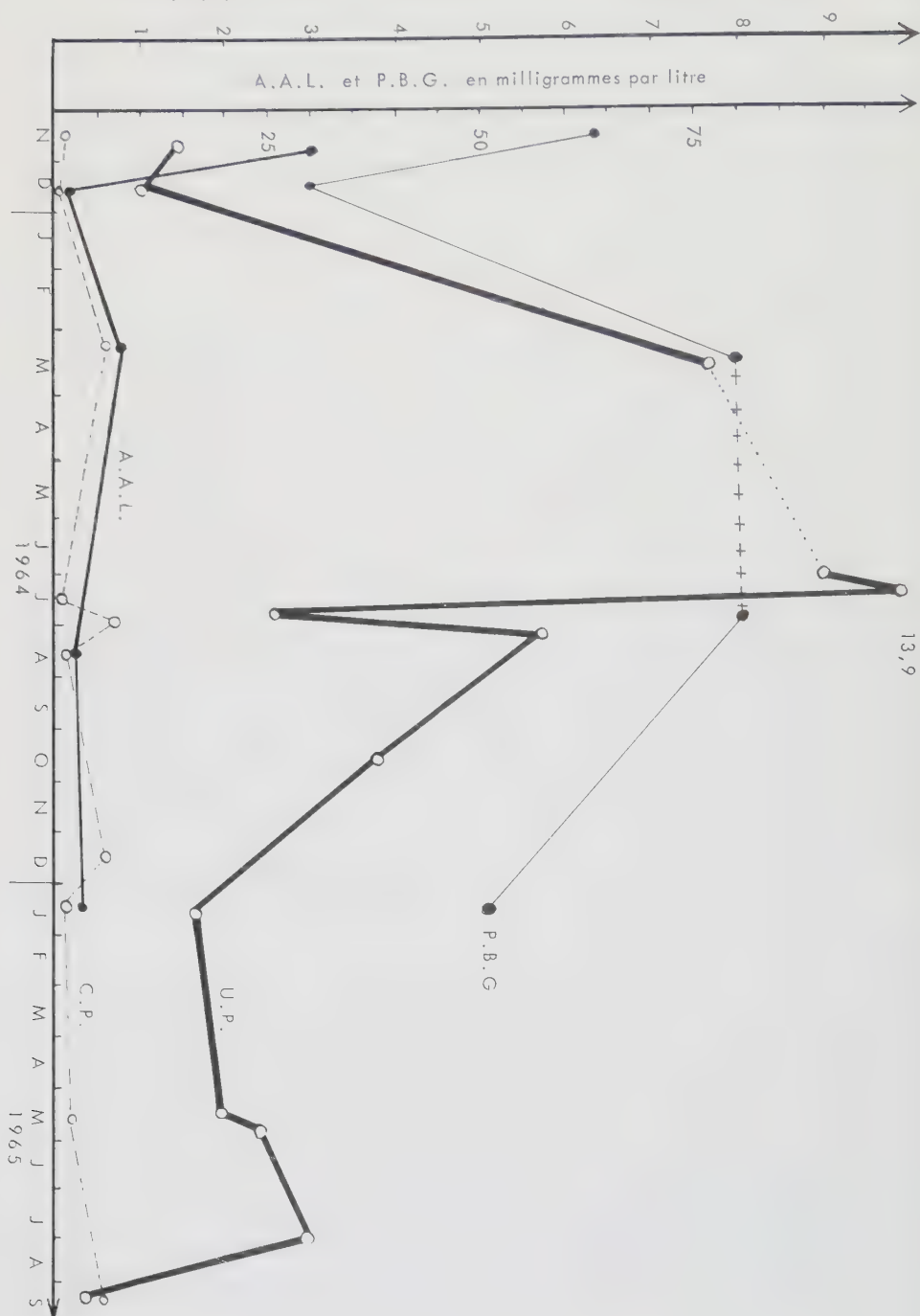
N.F. GR : 2.940.000 ; GB : 7.400, 68 % de PN; Hb : 8,9 g/100 cm³.

Glycosurie à 13,32 g/24 h.

- Le 8.2.64. Le tableau est toujours sévère sans aucune récupération.

Uroporphyrine (U.P.) et Coprophyrine (C.P.) en milligrammes par litre

A.A.L. et P.B.G. en milligrammes par litre



La malade a survécu à une hypothermie à 33°. Les troubles métaboliques avec hyperchlorémie, hypernatrémie, et hypokaliémie se sont amendés avec la traitement à l'Aldactone et apport potassique.

La température remonte à nouveau depuis le 3.2, coïncidant avec l'arrêt de la Flabelline mais il est impossible de poursuivre les perfusions intraveineuses et on ne peut envisager actuellement de traitement intra-musculaire.

- Le 12.2.64. E.E.G. (Docteur MONIER) :

" Enregistrement rendu difficile en raison du tremblement de la malade. Le tracé est le siège d'un rythme irrégulier et ralenti autour de 6 - 7 c/s ne réagissant pas à l'ouverture des yeux. Il n'y a pas d'asymétrie entre les deux hémisphères. Les diverses stimulations, auditives et nociceptives ne modifient pas l'activité. Conclusion : Tracé uniformément ralenti mais sans anomalies focalisées. Tracé encore aggravé par rapport à l'enregistrement du 25.11.63 avec un rythme moins bien organisé ".

- Le 12.3.64. Nouvelle ascension thermique qui a forcé à pratiquer à nouveau une perfusion avec de la Flabelline, traitement qui avait bien marché au cours des épisodes précédents. La poussée fébrile s'est accompagnée d'une diarrhée importante qui paraît aujourd'hui en voie d'amélioration.

A noter la réapparition des troubles métaboliques déjà notés (hyperchlorémie et hypernatrémie). La malade est au gluconate ferreux et aux transfusions car le dosage du fer sérique a montré une diminution importante (35 microgrammes pour 100 ml.).

La nécrose du mollet est en nette voie de récupération.

Par contre, il n'existe toujours aucune récupération motrice.

- Le 14.3.64. La température s'est normalisée.

- Avril - Mai 1964. L'état demeure inchangé. Vie presque végétative avec multiples complications du décubitus.

Examens paracliniques pratiqués.

NF. Le 7.4.64 GR : 2.180.000 ; GB : 6.900 - PN : 66 % ; Hb : 9,68 g/100 cc ; V.G. : 1,30 ; Poikilocytose - Anisocytose.

Fer sérique : 25 microgrammes/100 ml. ; I.B.C. : 255 microgrammes/100 ml. ; Coefficient de saturation : 9 %.

Cytobactériologie urinaire sans anomalies, le 20.4.64.

- Le 8.5.64. Phosphorémie : 34 mg/l. NF. GR : 4.050.000 ; GB: 8.800 - 67 % de PN. ; Hb : 78 %.

Bilan musculaire le 20.5.64 quelques mouvements aux racines des membres supérieurs seulement.

- Juin 1964. Le 22, une amélioration nette se dessine avec apparition d'une autonomie respiratoire. La déglutition redevient possible.

- Juillet 1964. Le 5.7.64, la déglutition est complètement récupérée et la sonde gastrique peut être enlevée.

Le 6.7.64. L'auscultation cardiaque objective un rythme à 3 temps avec des bruits très bien claqués, dont on peut dire simplement que ce n'est pas un galop. Il pourrait s'agir d'un dédoublement de BI par asynchronisme valvulaire. La première idée était celle d'un dédoublement de B2 en raison de l'état pulmonaire et de l'E.C.G. droit avec H.V.D. De toute façon, il s'agit sûrement d'une anomalie en liaison avec la respiration assistée depuis de longs mois.

Le 30.7.64. Fer sérique : 160 microgrammes/100 ml.

Le 31.7.64. L'autonomie respiratoire est de plus en plus importante.

- Août 1964. Le 2, autonomie respiratoire totale.

Le 17.8.64. On revoit la malade parce qu'elle vomit et qu'elle souffre de l'abdomen. Sur le plan digestif, on ne peut faire aucun diagnostic et il peut s'agir d'une indigestion banale. L'arrière-pensée d'accident dû à la porphyrie fait remettre la malade à l'Adényl.

L'état neurologique est inchangé. Et les séquelles paraissent dépendre plus de l'immobilisation que de l'atteinte porphyrique elle-même, sauf en ce qui concerne les mains.

Le 18.8.64. Aggravation très rapide dans l'après-midi. Les urines sont rouges et des douleurs abdominales violentes obligent à faire une injection de Palfium. Surveillance et reprise de la respiration assistée à la moindre alerte.

Le retour à l'état antérieur a été rapide. Cette légère aggravation s'est manifestée à la suite, semble-t-il, de l'administration d'acide phosphorique.

- La fin de l'année 64 n'a été marquée par l'apparition d'aucun fait nouveau dans un sens ou dans l'autre. Les troubles psychiques seuls prennent une nouvelle orientation. La malade est de caractère extrêmement pénible. Elle est anxieuse, irritable et accepte très mal la présence dans la même chambre d'une autre malade, religieuse comme elle. A une époque, elle a même fait la grève de la faim pour protester contre les injections I.M. d'Adényl.

Le 19.12.64 est pratiquée une exploration fonctionnelle respiratoire dont nous rapportons les conclusions (Docteur VINCENT) :

" Il persiste une insuffisance respiratoire surtout restrictive (C.V. à 30 % des chiffres théoriques juste compatible avec l'autonomie). La réduction porte essentiellement sur le V.I.R. (c'est-à-dire sur les abdominaux) et rend la toux certainement insuffisante.

" La canule étant restée en place, on ne doit pas tenir compte du coefficient de Tiffeneau à 58 %. Enfin le V.M.M. à 9,4 litres au lieu de 35 confirme la fragilité extrême de cette malade et le caractère précaire de son autonomie".

- Le 15.1.65. Nouveau bilan musculaire. Réveil de la motricité au niveau des racines des membres inférieurs (les pieds restent paralysés). Gains sur les amplitudes articulaires au niveau des membres supérieurs, stationnaire au niveau des membres inférieurs.

- Le 21.1.65. Crise douloureuse abdominale très violente ayant fait administrer une demi ampoule de Palfium. Les urines sont très porto.

Sédation rapide.

- Jusqu'au mois de juin 1965, l'évolution n'est marquée par aucun élément nouveau.

Du 21.5 au 16.6.65, la malade a reçu de l'Inosine : 1 paquet de 250 mg du 21.5 au 8.6 et 2 paquets de 250 mg du 8.6 au 16.6. Depuis cette date, le traitement est arrêté faute de médicament.

Au point de vue moteur, l'amélioration est discrète mais certaine ; la malade, si elle ne mange pas toute seule, peut écrire.

Le comportement psychique reste strictement identique ; en particulier, non coopération pour s'alimenter. Or, depuis le début, la malade a maigri d'une trentaine de kilos.

Au point de vue biologique, les dosages de porphyrines avant et après le traitement à l'inosine semblent tout à fait superposables.

- Le 5.7.65. Depuis quelques jours on assiste à une poussée de paralysies. Il y a 8 jours, les kinésithérapeutes avaient signalé que la malade ne pouvait plus élever les bras comme d'habitude. Pour cela, on avait demandé une surveillance plus étroite mais, ni le pouls, ni la T.A., ni le rythme respiratoire ne s'étaient sensiblement modifiés. Le 4.7.65 au soir, la scène s'est sensiblement aggravée en ce sens qu'on note une dilatation aiguë de l'estomac avec vomissements. Cette dilatation est encore très nette ce matin. L'aspiration gastrique permanente est presque nécessaire.

- Le 21.7.65. Il est manifeste que la malade vient de faire une nouvelle poussée objectivée par l'aggravation du déficit aux membres supérieurs et par la coloration des urines. Une complication s'y est surajoutée sous la forme de dilatation aiguë de l'estomac, obligeant à la mise en perfusion.

Les désordres métaboliques qui ont suivi ont été caractérisés par une alcalose avec augmentation du CO₂ total à 114 et une fuite chlorurée sodique.

La poussée porphyrique a régressé au bout d'une huitaine de jours et on peut se demander si cette sédation était spontanée ou consécutive au traitement (Bévitine intra-musculaire, Stryadine intra-veineuse, puis par voie buccale).

Toujours est-il qu'actuellement, l'état est plus satisfaisant. Les urines sont claires, le déficit moteur des membres supérieurs est inchangé. Le malade s'alimente par la bouche sans vomissements.

Néanmoins, l'appétit de la malade étant des plus réduits, on laisse encore la sonde d'aspiration gastrique avec la menace de la transformer en sonde de gavage.

Par ailleurs, l'état pulmonaire est satisfaisant.

- Août 65 : Rien à signaler.

- Septembre 1965.

Un E.E.G. est pratiqué le 4.9. (Docteur FOURNET). "Le tracé est le siège d'un rythme à 10 c/s, symétrique, réagissant bien à l'ouverture des yeux, sans anomalies spontanées. L'hyperpnée, assez bien réalisée, est sans effet. La S.L.I. entraîne normalement les rythmes postérieurs. Conclusion : tracé normal".

- Le 15.9, l'ablation de la sonde gastrique est pratiquée. L'alimentation se poursuit tant bien que mal par la bouche sans incident majeur. A noter, l'apparition depuis 48 heures d'une coloration très foncée des urines qui laisse craindre une nouvelle poussée. On fera des dosages biologiques dans les urines et on repasse à l'administration intra-musculaire de Stryadine.

- Le 24.9. Actuellement, on assiste à une nouvelle poussée évolutive, sans cause déclicnante bien nette. La malade présente des douleurs abdominales et des membres inférieurs, avec météorisme abdominal, vomissements et urines porto. Gêne motrice plus marquée des membres supérieurs. Surtout, la scène est dominée aujourd'hui par des troubles psychiques à type d'hallucinations visuelles (la malade croit que quelqu'un couche sous son lit) et de désorientation pour lesquels a été institué un traitement par Neuleptil qui, d'après les renseignements recueillis, ne semble pas avoir de rôle aggravant.

- Le 27.9. Amélioration certaine à la fois des troubles psychiques et

et des phénomènes douloureux. Les urines sont beaucoup moins foncées. Or, le Neuleptil est poursuivi; il semble donc bien toléré.

- Octobre et Novembre 65. La poussée évolutive présentée par la malade en septembre s'est rapidement amendée. Depuis, aucune aggravation ne s'est manifestée et l'état de la malade reste stationnaire.

RESUME ET COMMENTAIRES

F... Simone est une malade de 30 ans dont les seuls antécédents pathologiques sont une constitution névrotique qui avait entraîné des difficultés avec la communauté religieuse à laquelle elle appartenait.

Par contre, les recherches génétiques ont montré de nombreux cas de porphyrie dans les antécédents maternel et collatéraux.

Elle a été admise d'urgence le 9.11.63 à l'occasion d'un tableau polynévritique avec quadriplégie, troubles respiratoires graves apparus à la suite d'une intervention chirurgicale pour douleurs abdominales, sous anesthésie aux barbituriques et qui n'avait révélé aucune lésion.

D'emblée, le diagnostic de porphyrie aiguë intermittente ne faisait aucun doute et il était immédiatement confirmé par l'isolement de porphobilinogène et d'uroporphyrine dans les urines.

L'évolution est particulière par sa sévérité. Au cours de l'hospitalisation on a observé, à quatre reprises au moins, des poussées d'aggravation, manifestées par l'association d'une extension des paralysies, de douleurs abdominales et d'urines rouges.

Au cours de ces poussées, dont une semble avoir été déclenchée par l'administration d'acide phosphorique, se produisent des troubles psychiques de type névrotique alternant avec des phases d'obnubilation profonde.

Mais surtout, on note des troubles métaboliques échappant à toute analyse précise que l'on met sur le compte d'une atteinte rénale qui paraît avoir presque entièrement régressé.

A l'heure actuelle, si la malade a survécu, elle reste grabataire, et quadriparétique avec atrophie musculaire impressionnante, et présente des troubles psychiques de la série névrotique persistants. De temps à autre, est notée, sans que la cause déclenchante puisse être mise en évidence, une émission d'urines rouges contenant des porphyrines.

En somme, ce cas paraît correspondre aux formes extrêmes, habituellement très rapidement fatales, dont les techniques modernes de réanimation ont permis la survie sans toutefois assurer la guérison.

CHAPITRE II

FACTEURS ETIOLOGIQUES

L'étiologie de la porphyrie aiguë est encore inconnue. Seuls certains facteurs retrouvés assez constamment par de nombreux auteurs, méritent d'être retenus et constituent les jalons de ce chapitre encore obscur.

FREQUENCE.

La porphyrie aiguë est loin d'être une maladie exceptionnelle, des centaines de cas en ont été rapportés depuis que l'affection est entrée dans la pensée des cliniciens. Il est certes très difficile de chiffrer la fréquence de l'affection. Pour fixer les idées, signalons que CANIVET (43) en a observé 33 cas en 18 ans. Nous rapportons nous-même 8 cas de cette maladie, dont 3 pour la seule année 1965 et il ne s'agit là que de formes respiratoires graves. Selon DEAN et BARNES (44), la porphyrie aiguë peut atteindre une incidence de 1 % dans certaines populations, si l'on tient compte des formes latentes.

Quant à la place occupée par la porphyrie aiguë dans l'ensemble des porphyrinopathies on peut la chiffrer grossièrement aux alentours de 50 % (45 % dans la statistique personnelle de CANIVET (43), 50 % dans celle de SAHUQUET (45) qui porte sur les cas publiés entre 1950 et 1960, uniquement avec dosage et identification précis des pigments urinaires).

A G E .

C'est une maladie de l'adulte jeune. Les premières manifestations cliniques surviennent en général entre 20 et 40 ans et MARKOWITZ (46) établit que 52 % des sujets atteints de porphyrie aiguë intermittente ont entre

20 et 30 ans, 30 % entre 30 et 40 ans. Quatre de nos malades seulement entrent dans ce cadre, mais pour un autre au moins (cas 1), l'étude des antécédents semble montrer que la maladie s'est manifestée bien avant la poussée que nous avons observée.

Elle peut s'observer, à titre exceptionnel chez l'enfant : ROTHMAN (47) en 1925, rapporte le cas d'une forme abdominale et nerveuse chez un enfant de 3 ans et demi. BAUER (48) en 1943, signale un cas chez une enfant de deux ans et demi et retrouve trois autres cas dans la littérature : deux enfants de 7 ans et un de 14 ans.

On la rencontre moins rarement chez l'adulte âgé : notre malade VI a présenté sa première poussée à 64 ans. Une malade de GODLEWSKI (49) avait 63 ans lors du premier accès ; dans les 10 années suivantes elle a présenté 3 poussées aiguës paralytiques.

SEX E.

La maladie frappe plus souvent les femmes que les hommes. Chez nos 8 malades nous avons eu 7 femmes. Mais la proportion la plus généralement admise est de l'ordre de 2 contre 1. Ainsi, WALDENSTRÖM (14), dans sa statistique importante de 1937, relève 67 femmes et 36 hommes.

Cette prédominance féminine n'a pas reçu jusqu'à ce jour d'explication valable. De toute façon, il ne s'agit pas, comme le soulignent LUDWIG et EPSTEIN (50), d'un caractère sex-linked dominant ou récessif.

FACTEUR GEOGRAPHIQUE.

La maladie a été retrouvée dans toutes les parties du monde, mais on est frappé par sa fréquence dans les pays nordiques et en Afrique du Sud.

Par ailleurs, en Suède, WALDENSTRÖM (14-51) a observé cette maladie surtout dans 5 districts du nord, le long de quelques vallées. Cette observation a aussi été faite par VANNOTTI (52) qui a étudié 56 cas en Suisse : les malades ne proviennent pas de tout le territoire mais de certaines vallées.

En France, il ne semble pas exister de pareille localisation (32).

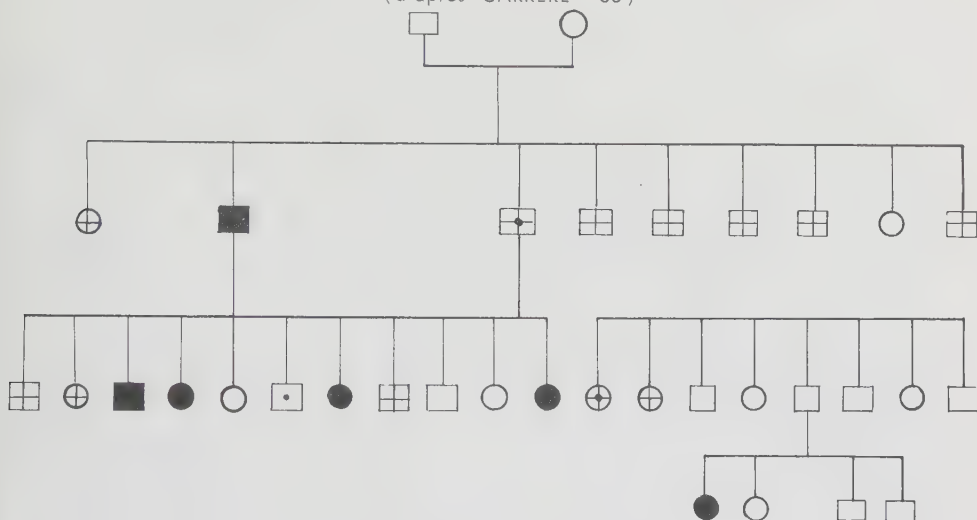
FACTEUR FAMILIAL.

Il est bien établi aujourd'hui, que *la porphyrie aiguë se transmet de façon héréditaire, selon les lois de Mendel et sur le mode dominant*. La transmission est, nous l'avons vu, indépendante du sexe.

BARKER et ESTES (11) ont attiré les premiers l'attention sur ce fait en 1912 : dans une famille, 3 soeurs, leur mère et leur grand-mère maternelle sont frappées de porphyrie aiguë.

C'est WALDENSTRÖM (14-51) qui, grâce à la mise en évidence de la forme latente, démontra, avec de nombreux exemples à l'appui, le caractère héréditaire de la maladie. Il cite plusieurs familles :

Pedigree recueilli par WALDENSTROM montrant le " grand rôle joué par l'hérédité dans l'établissement de la porphyrie aigüe intermittente, " (d'après CARRERE - 66)



Cas de LUDWIG et EPSTEIN (50)
illustrant le rôle de la consanguinité

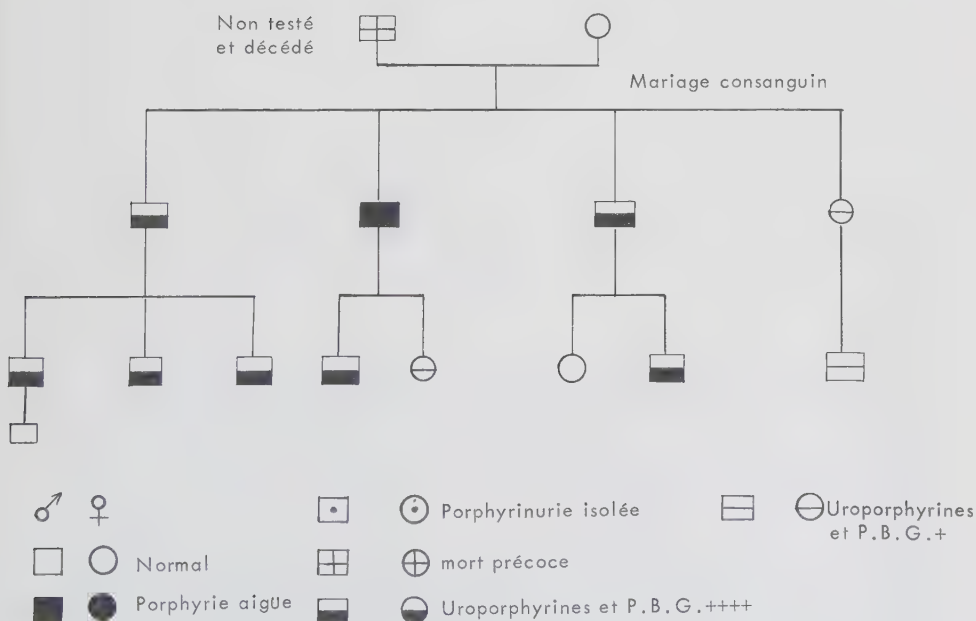


TABLEAU III

- une avec 9 cas appartenant à 3 générations successives.
- une avec 12 cas.
- une avec 14 cas.
- une avec 137 cas.

Depuis, l'élément familial de cette affection est bien connu et de nombreux cas en ont été publiés (53 à 63). Dans le travail de LOUIS (64) l'élément familial de l'affection ressort nettement dans près de la moitié de ses 26 cas.

Mais l'étude généalogique réalisée par DEAN et BARNES (44) sur une famille sud-africaine d'origine hollandaise est certainement parmi les plus remarquables. Ces auteurs ont réuni des renseignements remontant jusqu'en 1713 et ont examiné les urines des 434 membres actuellement en vie. Ils trouvent un pourcentage de sujets atteints de porphyrie se rapprochant à 2 % près du chiffre théorique de 50 % exigé pour un caractère dominant suivant la loi de Mendel.

Dans nos observations I et VIII, le caractère héréditaire de l'affection, s'il ne peut être affirmé puisque les recherches biochimiques, lorsqu'elles ont été pratiquées, ont été négatives, peut néanmoins être retenu semble-t-il, sur l'étude quelquefois très évocatrice des antécédents familiaux.

Le rôle joué par la *consanguinité* retient l'attention des auteurs. Il est mal connu mais il n'est pas exceptionnel de rencontrer dans les études généalogiques un peu poussées, de tels faits. Cela apparaît notamment dans le cas rapporté par GIRAUD et collaborateurs (65), dans celui publié par LUDWIG et EPSTEIN (50). Les mariages consanguins pourraient d'ailleurs peut-être expliquer les localisations géographiques de la maladie.

Quoi qu'il en soit, à la suite de nombreuses enquêtes génétiques, on admet actuellement que "la tare ne peut être transmise que par les personnes présentant une porphyrie aiguë manifeste ou latente" (67) - Cette notion nous paraît fondamentale.

En effet, si l'on examine les urines de tous les membres de la famille d'un porphyrique - et on doit le faire systématiquement - on découvre assez fréquemment, chez des sujets n'ayant présenté aucun symptôme clinique, des urines renfermant soit de l'uroporphyrine en quantité suffisante pour présenter une couleur rouge, soit seulement une quantité accrue de porphobilinogène avec aspect normal des urines. On parle alors de "*porphyrie latente*", isolée en 1937 par WALDENSTRÖM (14) et dont un bel exemple a été rapporté par RAMBERT, CANIVET et LAMY (68).

La découverte de formes latentes a un intérêt pratique considérable : elle impose une surveillance régulière de ces sujets et surtout elle permet dans une certaine mesure de leur éviter quelques-uns des facteurs déclenchants habituels des poussées de cette maladie.

FACTEURS DECLENCANTS.

L'accès aigu de porphyrie peut apparaître sans cause, mais il est bien établi actuellement qu'un grand nombre de facteurs sont susceptibles de déclencher une crise porphyrique ou de démasquer une porphyrie latente.

1 - "*L'éthylisme, la syphilis, les infections intestinales anciennement*

évoquées, n'interviennent surement pas " (30). Nous ferons une petite restriction en ce qui concerne l'éthylisme, fréquemment rencontré : qu'il ne soit pas un "facteur déclenchant" de la maladie, cela est vraisemblable mais il est probable qu'il oriente parfois l'expression clinique de la maladie (69). Par ailleurs, il n'est pas impossible, comme le souligne BURNAHM (70), que l'éthylisme comme toute atteinte hépatique constitue au moins un facteur aggravant de la porphyrie aiguë.

L'alcool, en lui-même, pris de façon inconsidérée ou de façon inhabituelle peut être un facteur déclenchant des crises. DURET (71) le retient dans deux cas, DURON (72), une fois. WALDENSTRÖM a suggéré dernièrement que les enzymes intervenant dans la biosynthèse des porphyrines sont anormalement sensibles à l'alcool au cours des porphyries.

2 - L'influence d'un refroidissement dans le déclenchement des crises est signalé par CARROT (73), par PLANQUES (74), par GERAUD (75) dans son cas 4. DELAY (76) a remarqué chez son malade que la porphyrie aiguë intermittente évolue avec une périodicité hivernale et on a même montré que l'élimination des porphyrines augmentait après bain froid (77).

3 - Ont été également incriminés, le surmenage (78), les traumatismes physiques (obs. IV et VII de PUECH), un épisode infectieux, comme dans un cas de NILSSON (79) et dans notre observation II.

4 - Le rôle des traumatismes affectifs sur le déclenchement des crises aiguës porphyriques a été retenu par de nombreux auteurs (80 - 81 - 82 - 83 - 84 - 85).

Qu'il s'agisse de difficultés familiales (CARRERE-66 - obs.III, GERAUD-75 - obs.I), d'un deuil (nos observations I et III), d'un conflit sentimental (DE MORSIER et LASSERE-86, DURET-71 - obs. III) ou d'une grande émotion (MARCHAND et AJURIAGUERRA-82), la notion d'un stress psychologique ou affectif est fréquemment retrouvée avant la crise aiguë porphyrique. Ainsi, " dans quelques cas, on a pu reconnaître à la crise de porphyrie la valeur d'une manifestation psychosomatique " (GAYRAL - 87).

5 - Influence des épisodes de la vie génitale chez la femme.

GÜNTHER déjà, considérait la menstruation et la grossesse comme des facteurs déclenchants des crises aiguës de porphyrie.

a) De nombreux auteurs (86 - 88 - 89 - 93 - 90) ont remarqué que, très souvent, les attaques surviennent dans les jours précédants les règles c'est-à-dire à une période où la production endogène d'oestrogènes et de progestatifs est élevée.

LEVIT, NODINE et PERLOFF (136) ont tenté de préciser cette notion.

Auteurs ont constaté chez une de leurs malades qu'il y avait crise aiguë porphyrique chaque fois que la progestérone était présente dans un cycle mensuel normal ou sous forme de progestérone exogène. Par contre, lorsque la

menstruation se produisait sans progestérone, soit dans un cycle sans ovulation, soit après l'arrêt de l'administration d'oestrogènes, il n'y avait pas de crises.

Quoi qu'il en soit il est bien évident, comme le précise GOLDBERG (105) que s'il y a une relation entre les crises de porphyrie et les règles, elle n'est sûrement pas directe puisque cette affection frappe quand même les hommes.

b) Grossesse et porphyrie aiguë.

L'apparition d'une porphyrie aiguë intermittente au cours de la gravidité n'est pas fréquemment observée et l'observation de MAASE (137) semble être demeurée longtemps unique. En 1956, DURST et KREMBE (138) en relèvent cinq exemples dans la littérature américaine et en ajoutent quatre personnels. En 1959, à propos d'un nouveau cas, EPPLE (98) en collige une cinquantaine d'observations publiées.

Les auteurs émettent des opinions très différentes quant à l'influence de la grossesse sur l'évolution de la porphyrie :

- Certains concluent de leurs observations que la grossesse ne paraît pas jouer le rôle de facteur déclenchant et d'autre part que la porphyrie ne trouble pas son évolution. Parmi ceux-ci WHITTAKER et WHITEHEAD (91) suggèrent que la mauvaise réputation de la grossesse chez les porphyriques est en partie due à la coïncidence de l'âge du maximum de fréquence de la porphyrie aiguë intermittente avec l'âge de la plus grande fertilité - " Il faut se montrer très prudent car il n'est pas exclu que ces malades n'auraient pas également présenté une crise en dehors de leur grossesse " (MILLER - 92).

- D'autres (VINE et ses Collaborateurs - 93, NEILSON et NEILSON - 94) pensent au contraire que la grossesse peut prendre place parmi les facteurs susceptibles de déclencher une crise de porphyrie aiguë. Parmi les statistiques les plus démonstratives figure celle de MILLER (91) : sur vingt-et-une porphyriques connues, dix-sept ont présenté un accès aigu au cours de leur grossesse. TRICOMI et BAUM (95) donnent les chiffres suivants : ils ont eu, dans leur service obstétrical aux Etats-Unis, 4 cas de porphyrie parmi 11.600 accouchements soit 1 pour 3.000 environ, alors que l'on estime l'incidence de la porphyrie dans ce pays à 1 pour 150.000. Il faut d'ailleurs remarquer que les statistiques sont souvent faussées du fait de l'interférence d'autres facteurs déclenchants (et notamment la prise de certains médicaments). Ainsi DEAN (96) constate que la maladie porphyrique s'aggrave indiscutablement pendant la grossesse mais il accuse, en partie, la prise de barbituriques.

MILLER, dans sa thèse, nous apprend encore :

- Que le pronostic semble nettement plus sombre si la crise de porphyrie a lieu au début de grossesse et que, de toute façon, il est moins favorable pour les primipares (NEILSON et NEILSON).

- Que l'accouchement paraît en général améliorer ces malades (il note une amélioration dans 4 cas - aucun effet particulier dans 2 cas - une aggravation dans un cas). Notons que l'accouchement est retenu comme facteur déclenchant dans l'observation VII de PUECH (97).

- Que le sort de l'enfant n'est, en principe, pas en cause (dans la littérature, on signale seulement trois fois la mort de l'enfant, dont un mort-né).

En pratique, "il ne semble pas qu'on doive déconseiller la grossesse à une prophyrique connue, à moins qu'elle n'ait présenté auparavant des crises graves avec troubles neurologiques". (MILLER).

6 - Rôle de certains médicaments.

Le facteur déclenchant le plus souvent relevé est l'absorption de certaines substances médicamenteuses, dans les jours qui précèdent les premières manifestations de la maladie.

La connaissance de ces médicaments avait d'ailleurs conduit certains auteurs à décrire des porphyries toxiques : en réalité, des doses minimes de ces produits peuvent suffire parfois à déclencher un accès aigu de porphyrie; comme l'a bien montré WALDENSTRÖM, ces prétendues "porphyries toxiques" ne sont que des porphyries jusqu'alors latentes, que l'absorption de ces médicaments a révélées, en les transformant en porphyries aiguës.

Nous nous proposons de dresser une liste des produits incriminés :

- soit par la seule expérience thérapeutique et il est alors bien souvent difficile de conclure car ces drogues ont pu être prescrites pour calmer des troubles ou malaises déjà symptomatiques de la maladie.

- soit expérimentalement et on se base alors généralement sur des dosages biochimiques sans critère clinique. Ainsi GRANICK (107) vient de mettre au point un test qui permet de déceler in vitro l'action porphyrinogène d'une drogue en la mettant au contact d'une culture de cellules hépatiques d'embryon de poulet. Une production de porphyrines, appréciée au microscope à fluorescence, a ainsi été révélée sous l'effet d'un certain nombre de médicaments.

Le tableau IV (page 96) appelle un certain nombre de COMMENTAIRES.

1) - Parmi les hypnotiques :

- *La Paralaldéhyde* a parfois été incriminée mais la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître qu'elle est inoffensive (VOURC'H - 100).

- *Les Sulfones* (Sulfonal - Trional) tout comme les monouréides sont connus depuis longtemps pour déclencher des accidents graves de porphyrie aiguë. *Le Sedormide* (allylisopropylacétylcarbamide) est même capable de provoquer expérimentalement chez le lapin un tableau comparable à celui de la porphyrie aiguë et accompagné d'une élimination urinaire de P.B.G. et d'uroporphyrine. SCHMID et SCHWARTZ (23) écrivent : " lorsque l'excrétion urinaire de l'uroporphyrine atteint 7.000 microgrammes par 24 heures, les animaux deviennent somnolents et perdent l'appétit. On observe chez certains lapins une paralysie des membres postérieurs et de la vessie. L'examen radiographique montre une dilatation gastrique avec spasme du pyllore et distension du gros intestin ".

	MEDICAMENTS	REFERENCES
HYPNOTIQUES	Sulfonal	(14)* - (49) - (99) - (101)
	Trional	
	Sédormide	(14) - (49) - (99) - (23)* - (32)*
	Barbituriques	(14) - (102)* - (103)* - (104) - (105) - (62)* - (108)* - (106) - (126)* - nos obs. V et VII
	Gluthéthimide (Doridène)	(107)
	Méthylprylone (Noludar)	(107)
TRANQUILLISANTS	Hydroxyzine (Atarax)	(71)*
	Méprobamate (Equanil)	(107)
PSYCHOTONIQUES	Bémégride (Mégimide)	(107)
	Acide phosphorique	notre obs. VIII
ANTI-EPILEPTIQUES	Hydantoïnes	(107) - (109)*
	Ethosuccinimide (Zarontin)	(107)
ANALGESIQUES GENERAUX	Pyramidon	(101) - (110) - (111) - (49) - (99) notre obs. VII
	Phénylbutazone (Butazolidine)	(49) - (101)
SULFAMIDES		(49) - (111) - (110) - (101) - (113)* - (35)
ANTIPALUDIQUES	Quinine	(101) - (114)*
ANTIBIOTIQUES	Griséofulvine (Griséfuline)	(115)*
	Pyrazinamide	(140)*
DIURETIQUES MERCURIELS		(99)* - (49) - (101) - (120)*
PRODUITS HORMONAUX	- Gonadotrophine chorionique	(72)*
	- Oestrogènes : Ethinyloestradiol	(130)* - (131)* - (129)*
	Stilboestrol	(139)*
	T. A. C. E.	(131)*
	- Progestatifs : Medroxyprogestérone (Fariutal)	(131)* - (129)*
DIVERS	- Oestr. + Prog. : Proluton-oestradiol	(128)* - (62)* - (130)*
	Anovlar	(128)*
	Lyndiol	(130)*
	Apiol	(112)* - (101)
	Nitrobenzol	(101) - (111)
	Métaux lourds	(111)
* Les références marquées d'une astérisque rapportent une ou plusieurs observations.		

TABLEAU IV

baisse rapide de l'élimination urinaire du porphobilinogène et de l'uroporphyrine.

Chez les animaux sacrifiés en pleine évolution du syndrome ou morts spontanément (le plus souvent par rupture de l'estomac), SCHMID et SCHWARTZ notent une localisation prédominante des porphyrines au niveau du foie et des voies biliaires.

Les observations de ces auteurs ont été rapidement confirmées par CASE et ses Collaborateurs (116), par BENARD, GAJDOS et GAJDOS-TÖRÖK (117), par GOLDBERG (118).

Ce dernier a expérimenté l'allylisopropylacétamide, produit dépourvu de toute action hypnotique; administré quotidiennement au lapin, il provoque une porphyrie en tous points semblable à celle du Sédormide.

- Les barbituriques. Depuis l'introduction en thérapeutique de ces drogues, de nombreux auteurs ont souligné le danger qui peut résulter de leur emploi chez les sujets atteints de porphyrie. LEVRAT et Coll. (110) parlent de "véritables facteurs de révélation de la tare familiale".

A la lecture des cas publiés, il semble que les barbituriques favorisent plus volontiers l'apparition des troubles neurologiques.

DAROCHA et ses Collaborateurs (119) ont contrôlé en clinique humaine, après administration de barbituriques le taux urinaire des précurseurs des porphyrines. Ces auteurs montrent ainsi que "les barbituriques administrés aux doses habituelles ne provoquent pas, chez le sujet sain, de perturbations de la biosynthèse des porphyrines".

De la même façon, chez 56 malades présentant des intoxications aiguës et chroniques par barbituriques, WITH (121) n'a pas constaté d'augmentation de la coproporphyrinurie.

Un travail de GOLDBERG (118) a mis en évidence que les dérivés allylbarbituriques sont les plus actifs du point de vue toxicité expérimentale.

Le rôle néfaste des barbituriques sur l'évolution de la porphyrie aiguë est donc largement démontré. Et si, souvent, leur absorption a lieu à l'occasion des troubles psychiques et digestifs qui, nous le verrons, marquent le début de la poussée, de nombreuses observations les accusent de révéler les symptômes aigus de la maladie.

2) - Un doute subsiste quant à l'emploi de la *Chlorpromazine* (*Largactil*). LEVRAT et ses Collaborateurs (110) ont noté l'apparition d'une neuropathie quelques jours après l'administration de Largactil pour douleurs abdominales. Par ailleurs, dans notre observation III, ce neuroleptique paraît avoir augmenté la porphyrinurie.

Pourtant, nous verrons que la plupart des auteurs (99 - 122 - 123 - 124) l'utilisent comme traitement symptomatique. WALDENSTRÖM l'a employé dans plusieurs cas avec de bons résultats et sans aucune complication. BROOMFIELD

(125) l'a associé au chloral et a constaté une atténuation rapide des douleurs musculaires, mais une rechute est survenue alors que le Largactil était pour suivi.

3) - L'action néfaste de la *Griséofulvine* a été montrée par REDEKER et ses Collaborateurs (115) Ces auteurs ont étudié l'effet de doses thérapeutiques de *Griséofulvine* chez deux malades présentant une porphyrie aiguë en rémission clinique. Dans les deux cas, l'administration de cet antibiotique fut suivie d'une augmentation importante de l'élimination urinaire d'uroporphyrine et chez l'un des malades, elle déclencha un accès aigu de porphyrie.

" The mechanism of the griséofulvin effect in acute porphyria is not clear " (115). De nombreux auteurs (132 - 133 - 134 - 135) ont montré l'effet hépatotoxique de la *griséofulvine* associé à des troubles de la synthèse hépatique des composés pyrroliques chez l'animal, lorsqu'elle est administrée à fortes doses et sur une période prolongée.

Quoi qu'il en soit, les faits rapportés par ces auteurs suffisent à contre-indiquer formellement ce médicament chez les porphyriques.

4) - En ce qui concerne *les hormones oestrogènes et progestatives*, il est difficile de schématiser.

- Il ressort des récentes publications que l'effet de ces préparations hormonales chez les malades atteints de porphyrie aiguë peut dépendre d'un éventuel déséquilibre préexistant (127).

HAEGER-ARONSEN (128) rapporte le cas d'une malade chez laquelle l'administration d'un produit à base d'Ethinylœstradiol et de Noréthystérone entraîna une atténuation des poussées de porphyrie qu'elle présentait régulièrement en période prémenstruelle. WELLAND et ses collaborateurs (129) rapportent un cas semblable.

- D'autre part, la littérature est riche en observations où des oestrogènes et des progestatifs employés seuls ou en association déclenchèrent des poussées aiguës de porphyrie.

REDEKER (131) a suivi l'excrétion urinaire de P.B.G. et l'état clinique de 5 sujets (3 femmes et 2 hommes) atteints de porphyrie aiguë intermittente, après administration de différentes substances oestrogéniques et d'une substance progestative. Sur 14 tests pratiqués, REDEKER nota soit une augmentation de l'élimination urinaire de P.B.G., soit une attaque de porphyrie à minima, soit un véritable accès (2 fois).

WELLAND et ses Collaborateurs (129) ont réalisé un test identique avec l'Ethinylœstradiol chez 7 malades (5 femmes, 2 hommes). Dans tous les cas, l'élimination urinaire des précurseurs (P.B.G., A.A.L.) fut augmentée. Chez 6 d'entre eux, les seuls signes cliniques notés sont des nausées et des vomissements. Par contre chez la septième patiente, la seule qui ait reçu, outre l'Ethinylœstradiol, un agent progestatif (Medroxyprogestérone), les auteurs constatent une nette exacerbation de la symptomatologie clinique de la porphyrie.

De même, WATSON et ses Collaborateurs (139) déclenchèrent une crise

grave de porphyrie en administrant quotidiennement pendant 1 mois du Stilboestrol à un sujet porteur d'une porphyrie latente.

Quant au mécanisme d'action, WELLAND avance l'hypothèse selon laquelle les oestrogènes augmenteraient le taux de l'A. A. L. - synthétase hépatique, ce qui entraînerait une élévation de l'excrétion urinaire des porphyrines.

7 - Rôle des interventions chirurgicales.

Par le stress qu'il constitue et par l'important facteur aggravant qu'est l'anesthésie, l'acte chirurgical est très dangereux chez les porphyriques (et ils y sont particulièrement exposés). Les observations sont nombreuses où l'intervention chirurgicale entraîne une aggravation, parfois fatale, de l'affection, le plus souvent en précipitant l'apparition des troubles neuro-psychiatriques de l'accès de porphyrie. C'est le cas dans nos observations IV, VI et VIII.

Plus que le traumatisme chirurgical lui-même, l'élément qui risque d'assombrir le pronostic déjà très grave de la crise de porphyrie aiguë, est l'anesthésie aux barbituriques. "Ceux-ci sont capables à eux seuls de provoquer une crise de porphyrie aiguë souvent d'un pronostic fatal " (LEONARD - 233).

Les exemples qui illustrent ce danger sont nombreux :

- DEAN (96) cite 12 cas de porphyrie aiguë dont 7 furent reconnus comme ayant été déclenchés par une induction au penthiobarbital (Pentothal, Nesdonal).

- DUNDEE et RIDING (103) rendent compte de 15 opérations chez des porphyriques; dans 13 cas on sait que l'anesthésie comportait du penthiobarbital, dans 2 cas elle n'est pas spécifiée. Les 13 malades qui reçurent le penthiobarbital eurent des paralysies et 5 d'entre eux moururent.

En pratique, on peut donc schématiser la conduite à tenir suivante :

1) On munira tout porphyrique " d'une lettre, en précisant de la montrer au chirurgien et à l'anesthésiste s'il doit subir une intervention chirurgicale " (VOURC'H - 100). Les mêmes précautions seront prises à l'égard des membres de sa famille porteurs d'une porphyrie latente.

2) Si l'éventualité d'une intervention chirurgicale ne se pose pas en phase aiguë de la maladie, un sujet atteint de porphyrie latente peut être hospitalisé pour une affection chirurgicale.

Dans ce cas, il est formellement contre-indiqué d'employer pour la narcose un produit à base de barbiturique.

Selon LEONARD (233), " on peut par contre, employer sans hésiter la narcose aux stéroïdes ou une narcose à l'éther, à l'halothane, au méthoxypéthane, complétée par les curares ou la pethidine. Nous n'avons pas trouvé de référence quant aux possibilités d'emploi de l'acide aminophénoxyacétique (Dé-trovel, Estil) ou du gamma hydroxybutyrate de sodium (Gamma OH) ".

L'anesthésie locale ne semble pas contre-indiquée (bien que dans l'ob-

servation V de DURET (71) 3 injections de Novocaine pour soins dentaires, aient été incriminées - il semble qu'il s'y associait d'autres facteurs).

3) Dans la préparation à l'opération, comme dans les suites opératoires, les calmants ne seront jamais, à base de barbiturique. On évitera également les médications proscrites plus haut.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

Dans ce chapitre, nous nous proposons de faire une étude analytique des grands syndromes cliniques qui caractérisent l'accès aigu de porphyrie.

Des **PRODROMES** précèdent le plus souvent la crise elle-même.

Rarement absents, ils sont en général de caractère psychique, parfois neurologique, pouvant réaliser une véritable "aura porphyrique" (KAMMERER - 141) qui permettrait de prévoir l'imminence de la crise.

1 - Les modifications du comportement sont les plus habituelles :

- Les plus fréquentes sont réunies dans l'observation 8 de CARRERE (66) : "La malade devient anxieuse, insomniaque, agressive, irritable, perd sa gaieté habituelle, néglige sa toilette, se replie sur elle-même..." Un autre exemple est fourni par un patient de SCHNECK (142), soldat de race noire qui devient soudain très anxieux. Dès qu'il était mêlé à une activité de groupe, il éprouvait le besoin de s'isoler, de prendre ses repas à l'écart.

D'autres malades au contraire, comme la malade I de DURET (71), deviennent indifférents, apathiques. De MORSIER (86) rapporte l'observation d'une malade qui, à la suite d'un conflit sentimental, fait une fugue, suivie d'un état d'indifférence vis-à-vis de tout son entourage. Quelques jours plus tard, elle présentait le syndrome abdominal avec urines rouges.

Dans notre observation VIII, des troubles importants du comportement (que nous n'avons pu faire préciser) ont précédé de très loin l'apparition de la première poussée aiguë de porphyrie.

- L'asthénie, intense et souvent d'installation rapide, est également

un signe de grande valeur retrouvé dans nos observations I, V et VIII. Chez une malade de DURET (71), depuis longtemps une sensation de fatigue exagérée permettait à la malade de prédire, quelques jours à l'avance, l'apparition de la coloration foncée de ses urines. L'anorexie est une manifestation de début également fréquente.

2 - Ces troubles du comportement peuvent s'accuser :

- Tantôt sur le mode dépressif : ROTH (80), DURET-COSYNS et DURET (71), LEMERE (143), EICHLER (144), CARRERE (66) signalent des tentatives d'autolyse, plusieurs fois réitérées.

- Tantôt au contraire, et peut-être plus souvent, à type d'excitation avec agitation, insomnie, état hypomaniaque.

De toute façon, quels qu'ils soient, il est rare que ces troubles de type névrotique, qui précèdent souvent de plusieurs jours ou semaines les attaques abdominales et surtout paralytiques, n'attirent pas l'attention de l'entourage du malade.

3 - Les autres manifestations prémonitoires.

Elles sont plus rares.

- Une malade de GAJDOS (90) a accusé, plusieurs jours avant sa crise abdominale, des crampes musculaires.

- Dans le cas publié par PERRAULT et collaborateurs (145), le début est marqué par l'apparition d'une céphalée extrêmement violente et n'ayant cédé qu'après trois jours pour faire place au syndrome abdominal.

- DEPARIS et ses élèves (146) rapportent une observation dans laquelle plusieurs crises abdominales ont été précédées par un malaise brusque avec perte passagère de la connaissance.

- Chez une malade de CARRERE (66), les crises sont toujours immédiatement précédées par une amaurose. Ce fait, souvent rapporté, a impressionné ROTH par l'absence de lésion de l'appareil phérophérique ou central.

Parmi ces différents signes d'alarme, il nous faut insister, avec BONDUELLE, sur l'angoisse qui teinte le comportement du malade, et sur le caractère pratiquement constant de l'insomnie, signe d'autant plus important qu'il expose le malade non prévenu à user de somnifères qui déclencheront peut-être l'apparition de la crise.

D'une manière générale, le TABLEAU CLINIQUE de l'accès de porphyrie aiguë est constitué par :

- Un syndrome abdominal,
- Un syndrome neurologique,
- Un syndrome psychiatrique,
- Des signes associés.

I - LE SYNDROME ABDOMINAL

Précédé ou non par des signes prémonitoires, le syndrome abdominal ouvre la scène clinique, le plus souvent de façon brutale, et il n'est pas rare qu'il soit révélateur de la maladie.

A - LES SIGNES FONCTIONNELS.

Une triade fonctionnelle, nullement caractéristique, domine le syndrome digestif :

- douleurs
- vomissements
- constipation

1 - Les douleurs.

Elles échappent à toute description d'ensemble en raison de leur extrême polymorphisme.

a) Intensité - caractère.

Elles sont le plus souvent d'emblée extrêmement violentes, volontiers rebelles aux antalgiques. Leur intensité est telle qu'elles en imposent parfois pour une crise gastrique du tabès ou des coliques de plomb, plus fréquemment pour un syndrome chirurgical aigu.

Les malades se plaignent de coliques, de sensations de crampes, de torsion, de constriction, de déchirement. La malade de BRETON (147), comme notre malade II, les comparait aux douleurs de l'accouchement.

A l'opposé, mais rarement, la douleur peut être discrète, réduite à une simple pesanteur abdominale qui en reste là ou est le prélude d'une crise plus violente.

b) Siège.

La localisation de la douleur est extrêmement variable :

- le plus souvent épigastrique, pouvant évoquer une perforation d'ulcus ou un infarctus du myocarde ;
- péri-ombilicale, elle fait penser à une pancréatite aiguë ;
- sous-hépatique, elle simule une cholécystite ;
- d'intensité maxima dans la fosse iliaque droite, elle pose un délicat problème de diagnostic avec une appendicite (observations III - VIII) ;
- lombaire (observations I - II), elle peut évoquer une crise de colique néphrétique (observation VII) ;
- abdomino-pelvienne, elle peut en imposer pour une affection salpingo-ovarienne (observation VI).

Il est à noter que la douleur, assez bien localisée au début de l'accès, se généralise très souvent à tout l'abdomen (observation VII) pour revenir parfois à sa localisation primitive en fin de crise.

c) Irradiations.

Elles n'apportent aucun argument diagnostique. Elles sont en effet des

plus variables : postérieures et transfixiantes, parfois ascendantes, ou descendantes vers la racine des cuisses ou les organes génitaux externes.

2 - Les vomissements.

Sont pratiquement constants.

Tous les intermédiaires peuvent se voir ; survenant sur un état nauséeux, qui peut rarement être seul constaté, ils atteignent parfois une intensité considérable. Dans ce cas, incoercibles et par leur fréquence et par leur abondance, ils peuvent être responsables pour une grande part, d'un état de déshydratation avec hypochlorémie. Depuis LINDER (148), ce syndrome biologique a été fréquemment observé (PERRAULT-145, - ABRAHAMS - 149).

D'abord alimentaires ou muqueux, ils deviennent rapidement bilieux et sont parfois striés de sang. CALVERT et GARROD (150), VANNOTTI (22), WALDENSTROM (14), PERRAULT (145) signalent la possibilité d'une hématomèse. Celle-ci, à vrai dire, reste exceptionnelle et toujours minime. Des vomissements de sang motivèrent cependant la première hospitalisation de la malade IV de Mme WEILL-BOUSSON et Coll. (151).

3 - La constipation.

Troisième signe important du trépied fonctionnel abdominal de la porphyrie aiguë, la constipation est la règle.

Elle est opiniâtre, durant plusieurs jours, parfois une ou deux semaines. Un arrêt des gaz, avec ballonnement l'accompagne assez souvent, réalisant ainsi un syndrome pseudo-occlusif.

Cette constipation a souvent une allure chronique, mais peut parfois, comme dans le cas VI de DURON (72), s'installer brutalement. Elle est le témoin de l'atonie intestinale mentionnée par de nombreux auteurs.

Ce syndrome pseudo-occlusif est souvent suivi d'une diarrhée précédant de peu la fin de la crise.

Exceptionnellement, c'est une diarrhée, parfois sanglante, qui précède ou accompagne les douleurs abdominales. On la retrouve dans de nombreuses observations où elle contribue à faire errer le diagnostic: des épisodes diarrhéiques chez la malade I de DUBARRY (152) avaient été rattachés à une amibiase intestinale. Un syndrome dysentérique disparut spontanément au bout de deux jours chez la malade VII de DURON (72).

Aussi, pour rare que soit ce symptôme, il est important de savoir qu'il peut exister afin de ne pas éliminer le diagnostic de porphyrie aiguë sur sa présence.

B - LES SIGNES PHYSIQUES.

S'opposant à la richesse des signes fonctionnels, l'absence de signes physiques est la règle.

L'examen abdominal n'objective en effet :

- ni point douloureux localisé,
 - ni immobilité respiratoire,
 - ni péristaltisme,
 - ni défense musculaire ; en particulier, il n'y a jamais de véritable contracture,
 - toucher rectal et toucher vaginal ne sont pas douloureux.
- Tout au plus note-t-on un abdomen sensible à la pression, souvent tympanique et météorisé.

Certes, ROTH (80), signale un cas avec défense musculaire abdominale diffuse; LANGERON et PREVOST (153), une contracture généralisée avec hyperesthésie cutanée et la quatrième malade de DOW (154) présentait un "ventre de bois" à chaque poussée. Mais ce sont là cas exceptionnels.

En fait, il faut retenir que pratiquement toujours, le ventre est souple, la paroi dépressible, et que ces malades très fréquemment irritables, angoissés, agités, très inquiets, réagissent démesurément à la palpation la plus douce, et si l'on croit souvent percevoir une légère défense elle est presque toujours vaincue par un palper peu appuyé, prolongé, attentif, pratiqué pendant une période de diversion ou après mise en confiance.

C - LES SIGNES RADIOLOGIQUES.

Les examens du tube digestif pratiqués en période de crise n'apportent pas en général d'arguments décisifs. Les clichés sans préparation permettent surtout d'éliminer un syndrome perforatif, un syndrome occlusif ou un syndrome péritonéal.

1 - Au niveau de l'estomac :

MAZINGARBE et JACQUELIN (155) ont noté dans leurs observations:

- soit une atonie totale,
 - soit au contraire des spasmes violents au cours de l'examen,
 - soit des spasmes du pylore associés à une atonie gastrique,
- images retrouvées par HERNANDO (28), HOLLAND et SCHURMEYER (156),
- soit même des images de gastrite ou encore de fausses images d'ulcère.

UDWARDY (157) a observé un cas de spasme médio-gastrique.

2 - Au niveau de l'intestin :

Le signe le plus constant paraît être la distension gazeuse. CALVY (158) sur 17 observations la relève dans 50 % des cas. Le plus souvent il s'agit d'une distension colique pouvant simuler un mégacolon (SALMON - 159).

Un spasme au niveau de l'angle duodéno-jéjunal ou du jéjunum lui-même avec ou sans atonie et dilatation du duodénum et de l'estomac, a été observé par BEJUL (160), par ASSMANN (161), par MASON (162) et leurs collaborateurs.

On observe rarement, comme CLAISSE (163) ou DURON (72) dans son cas V, de véritables images d'occlusion, avec des anses dilatées et des niveaux liquides. WALDENSTRÖM (14) avait déjà signalé cette possibilité, retrouvée également chez GEISSLER (164) et MASON (162).

Plus fréquemment, on note des spasmes du gros intestin et du grêle, parfois serrés et constants sur tous les clichés, et qui peuvent en imposer pour des images tumorales (MAZINGARBE et JACQUELIN - 155).

Il faut insister, avec CALVY (158-166), sur l'atonie intestinale, telle que nous la retrouvons dans le cas de LANGECKIÖD (165). Elle est bien illustrée par les résultats d'un transit baryté réalisé par HERNANDO (28) qui révélait que 48 heures après son ingestion, la baryte n'était pas encore à l'angle splénique du colon.

L'examen radiologique peut donc objectiver :

- soit une atonie,
- soit une contraction spastique,
- soit une association d'atonie et de spasmes. Cette association inconstante semblerait le signe le plus caractéristique de l'examen radiologique lors du syndrome porphyrique.

Dans tous les cas, on notera la grande variabilité des signes radiologiques d'un jour à l'autre (CALVY - 158).

Mais bien souvent, l'examen radiologique ne montrera rien. Son intérêt sera d'objectiver l'absence de pneumopéritoine ou de syndrome occlusif.

Le syndrome abdominal de la porphyrie aiguë intermittente est donc caractérisé par :

- une séméiologie fonctionnelle très riche, parfois dramatique,
- et un examen objectif strictement négatif qui devra faire hésiter à intervenir, chez ces malades au comportement spécial "criant avant même qu'on les touche" (JACQUELIN - 167).

La crise abdominale, évoluant par accès paroxystiques sur un fond douloureux permanent, a une durée qui varie de quelques heures à plusieurs jours ou même à plusieurs semaines. Ces manifestations digestives évoluent elles-mêmes par poussées successives pendant plus ou moins longtemps et il est habituel de trouver, dans l'histoire pathologique des porphyriques, des antécédents digestifs plus ou moins nettement définis et étiquetés. Le plus souvent, et c'est là que se manifeste notamment le rôle nocif des interventions chirurgicales, après une ou plusieurs répétitions, elles s'associent au syndrome neuropsychiatrique.

II - LE SYNDROME NEUROLOGIQUE

Les manifestations neurologiques sont sans conteste les manifestations majeures de la porphyrie aiguë. Ce sont elles qui par l'atteinte possible des fonctions cardio-respiratoires en règlent le pronostic vital. Elles aussi qui, dans nombre de cas, conduisent au diagnostic que n'avaient pas permis les seules manifestations digestives.

Pas plus qu'elles cependant, elles n'ont de spécificité clinique. Mais leur gravité habituelle et leur durée conduisent à la recherche d'une étiologie dont le problème apparaît moins exigeant devant le tableau digestif, souvent terminé, parfois même oublié lorsque le malade est amené au neurologue.

Les troubles neurologiques de la porphyrie aiguë sont multiples, mais "leur expression la plus fréquente et la plus importante constitue une neuropathie *périphérique à type de polynévrite ou mieux de polyradiculo-névrite*" (BONDUELLE - 168).

LES TROUBLES MOTEURS

Ils sont au premier plan de la séméiologie et consistent en *paralysies* - ou en parésies - de type périphérique.

Nous étudierons successivement :

- Le mode d'installation des paralysies porphyriques.
- Leurs caractères généraux.
- Les signes cliniques.
- Leurs formes topographiques et leur mode évolutif.

A - MODE D'INSTALLATION.

Précédées de sensation de faiblesse, de phénomènes paresthésiques (Obs. I - VI) ou de douleurs erratiques (Obs. II - III - IV), les paralysies porphyriques s'installent progressivement, en quelques jours, voire une ou deux semaines.

Elles débutent :

- le plus souvent par les membres supérieurs ;
- plus rarement (deux fois moins selon LAPRESLE - 30) par les membres inférieurs ;
- parfois (quatre fois moins selon le même auteur) simultanément aux quatre membres.

Le début par l'atteinte isolée des nerfs craniens est possible (Observation IV de WALDENSTRÖM), mais exceptionnel.

Il est de même très rare que la paralysie des muscles du tronc, du cou ou de l'abdomen soit la première en date.

Un fait a paru relativement fréquent à LAPRESLE (30) : "l'atteinte du début est très souvent monoplégique". Sur 50 malades de WALDENSTROM (14), 15 ont vu leurs troubles débiter au niveau d'un bras ou plus rarement d'une jambe. "Cette atteinte plus névritique donc que polynévritique est encore plus fréquente si l'interrogatoire recherche les phénomènes parétiques transitoires qui précèdent souvent l'installation de troubles neurologiques étendus" (30).

B - CARACTERES GENERAUX DES PARALYSIES PORPHYRIQUES.

D'une façon générale, il s'agit de paralysies :

- frappant avant tout les membres;
- flasques, dues à l'atteinte du neurone moteur périphérique;
- bilatérales et symétriques, au moins grossièrement. Mais nous avons vu que, au début, l'atteinte motrice pouvait être asymétrique (30, 56, 169, 170).

- extensives. L'extension topographique des paralysies est variable d'un cas à l'autre, limitée parfois aux membres inférieurs, plus souvent aux membres supérieurs, réalisant souvent une quadriplégie complète ou partielle (7 fois sur 8 de nos cas, 5 fois complète, 2 fois partielle). Elle est de toute façon désordonnée et imprévisible, ne se faisant pas, habituellement, de proche en proche.

- prédominant :

- . au membre supérieur ;
 - . à la racine du membre (BONDUELLE - 171) ; ce n'est pas l'avis de tous les auteurs dont certains estiment que le déficit moteur est plus fréquemment distal que proximal (LAPRESLE - 30) ;
 - . sur les muscles de l'extension.

C - LES SIGNES CLINIQUES.

1 - Les paralysies des membres.

a) Au niveau des membres supérieurs.

- La paralysie de l'extension peut avoir tous les caractères d'une paralysie radiale de type saturnin, assez particulière par son caractère parcellaire : atteinte des extenseurs de la main et des doigts avec préservation des extenseurs de l'index et de l'auriculaire, de telle sorte que *les doigts "font les cornes"* quand on demande au malade de les relever (GARCIN et LAPRESLE - 172).

Cette attitude constitue pour GARCIN (101) "en-dehors du saturnisme, un des signes topographiques les plus évocateurs des paralysies porphyriques". m

- L'atteinte des extenseurs n'est pas seule observée ; d'autres muscles du membre supérieur peuvent être atteints :

Les fléchisseurs, comme dans le cas II de DURON (72).

Les petits muscles des mains où la paralysie est souvent dissociée : dans l'observation II de DURON, tous les mouvements étaient abolis à l'exception de la flexion des doigts et de l'opposition du pouce.

b) au niveau des membres inférieurs.

- La paralysie touche électivement les muscles de la loge antéro-externe des jambes et *le malade steppe*.

- Parfois l'atteinte est plus diffuse et la marche devient impossible.

c) Le tableau n'est pas univoque : les autres territoires peuvent également être atteints. Ainsi, la paralysie des muscles du tronc et des abdominaux est habituelle en cas de quadriplégie.

2 - Les réflexes.

Les paralysies porphyriques sont des *paralysies flasques* avec diminution ou abolition des réflexes ostéo-tendineux dans les territoires paralysés.

Leur étude permet, de façon plus objective que celle de la diminution de la force musculaire, de préciser la localisation des premières atteintes.

A la période de début, on a pu signaler une vivacité anormale des réflexes (cas I de DENNY-BROWN et SCIARRA - 173, cas III de LAPRESLE - 30). A l'inverse, chez une malade de PUECH (97) avant toute diminution de la force musculaire, BONDUELLE a pu noter une diminution très importante des réflexes des membres inférieurs.

Lors de la récupération, les réflexes ostéo-tendineux réapparaissent en même temps que la paralysie disparaît.

Un signe de valeur, bien qu'inconstant, est *la conservation des achilléens*, alors que les rotuliens sont abolis, signe en rapport avec le maximum proximal des paralysies. Signalée par ROTH (80), cette particularité séméiologique a été retrouvée par de nombreux auteurs (12, 174, 60, 175, 176, 170, 177, 72, 178, 120, 59, 108). Nous l'avons noté également dans nos observations I et IV.

Les réflexes cutanés abdominaux et crémastériens sont soit conservés, soit abolis, suivant l'extension du processus paralytique.

3 - L'amyotrophie.

Les déficits moteurs, rarement transitoires, laissent le temps à l'amyotrophie de s'installer. C'est un des signes les plus constants, retrouvé dans la plupart de nos observations.

- Elle est habituellement précoce, pouvant précéder la paralysie, et intense.

- Elle semble prédominer sur les petits muscles de la main (30) de façon globale ou dissociée, et intéressant alors l'éminence thénar et hypothénar ou les inter-osseux.

Mais elle peut être très étendue, réalisant une fonte musculaire impressionnante et même parfois généralisée (Notre cas VIII en est un exemple typique).

Elle contraste alors parfois avec *la relative discrétion des signes électriques*. En effet, les réactions électriques, si elles sont très variables d'un malade à l'autre, suivant l'intensité et surtout la durée de l'évolution (on sait qu'il faut un certain temps pour que la réaction de dégénérescence apparaisse), sont habituellement moins altérées que ne le fait redouter l'importance de l'amyotrophie (179-173). Ainsi, *l'électrodiagnostic* ne montre pas en général de réaction de dégénérescence, notée cependant dans les observations II et VII de DURON (72) et chez notre malade VI.

L'examen électromyographique du jambier antérieur, pratiqué chez notre malade VIII, montra une "dénervation totale de ce muscle". Il offre des potentiels polyphasiques en faveur d'une atteinte polynévritique dans le cas de GIRAUD et Coll. (65). Dans le cas II de DURON (72), "les tracés sont de type intermédiaire ou le plus souvent simple... On peut se demander s'ils ne témoignent pas de l'association à l'atteinte du neurone périphérique d'une atteinte centrale tendant à la désynchronisation des unités motrices".

Le nombre restreint des références ne permet pas de conclure; tout au plus, elles suggèrent qu'il existe plutôt un trouble de la conduction et de l'électrogénèse qu'un blocage neuro-musculaire du stimulus.

- Caractère essentiel de cette amyotrophie : elle est classiquement réversible et se répare intégralement après un temps plus ou moins long.

4 - Les paralysies des nerfs craniens.

Bien que les paralysies porphyriques frappent essentiellement les membres, l'atteinte des nerfs craniens, sans être la règle, est bien classique.

Selon BONDUELLE (168), on observe le plus souvent, et par ordre de fréquence :

a) Paralysie faciale.

L'atteinte de la VII^e paire cranienne, relativement fréquente dans le tableau neurologique de la porphyrie aiguë intermittente, est de type périphérique et en général :

- *unilatérale* comme dans le cas I de LAPRESLE et dans nos observations V et VI. Mais la diplégie faciale a été signalée en particulier par BONDUELLE, MOLLARET et leurs collaborateurs (120); dans cette éventualité il y a une nette asymétrie.

- *discrète et fugace*. Il est rare en effet de noter une atteinte bilatérale aussi accentuée que celle de l'observation de PERON (180).

b) Paralysie des oculo-moteurs.

- *l'atteinte du nerf moteur oculaire commun* a été notée par MAGENDANTZ (181). PALMER (182) a observé un ptosis gauche, ELDAHL (81) un strabisme externe, tout comme PRUNTY (183).

- *une diplopie* est notée par EHRENBERG (184), dans quelques cas aussi par WALDENSTRÖM (14).

- ROTH (80) a observé une atteinte transitoire et bilatérale des deux *nerfs moteur oculaire externe* dans sa sixième observation.

c) Paralyse du voile du palais.

La musculature du voile est souvent parésiée, surtout à la période terminale où il est banal d'observer des *troubles de la déglutition et de la phonation*.

d) Paralyse du nerf grand hypoglosse.

Une hémiparésie de la langue est notée par BAKER et WATSON (185). Elle est signalée également par WALDENSTRÖM dans quelques cas et BOESTROEM (12) trouve quelques fibrillations.

Il n'y a jamais d'atteinte bilatérale et sévère.

e) Les autres paires crâniennes peuvent être atteintes.

- PUECH, dans sa thèse, note 4 fois sur 7 observations, une *atteinte récurrentielle*.

- *L'atteinte de la tranche interne du spinal* avec paralysie du trapèze et du sterno-cléido-mastoïdien est rare. Elle est retrouvée dans l'observation II de DENNY-BROWN et SCIARRA (173) et dans nos observation VI et VIII.

- *Le trijumeau* est exceptionnellement touché. Cependant, BOESTROEM (12) mentionne une paralysie des muscles masticateurs, observée également chez notre malade V.

f) Nous isolons *l'atteinte du pneumogastrique* car c'est elle qui règle le pronostic vital et fait des formes neurologiques presque les seules formes mortelles de la porphyrie aiguë. En effet, lorsqu'il s'agit de paralysies respiratoires périphériques, les méthodes modernes de réanimation respiratoire peuvent permettre assez facilement de franchir l'étape critique et d'attendre le début de la récupération motrice. Mais elles sont moins actives sur la paralysie bulbaire qui peut entraîner la mort par troubles cardio-respiratoires, comme dans nos cas I, II, V et VII.

D - FORMES TOPOGRAPHIQUES ET MODE EVOLUTIF DES PARALYSIES PORPHYRIQUES.

La répartition de l'atteinte motrice au cours de la porphyrie aiguë est très inégale et peut réaliser différents tableaux:

I - Rarement, il peut s'agir de *paralysies localisées* :

- à un membre (observation de DEPARIS et ses collaborateurs - 146, observation III de DURON - 72),

- à un segment de membre,

- voire même à un muscle (dans le cas III de LAPRESLE " La deuxième attaque

abdominale s'était accompagnée d'une atteinte isolée de l'extenseur du médus du côté droit").

L'atteinte isolée des nerfs craniens est possible. (LAPRESLE - 30). La paralysie bulbaire peut même être d'emblée mortelle, comme dans l'observation II de NESBITT (55).

2 - Le plus souvent, les paralysies porphyriques sont très étendues, réalisant l'aspect d'une *polyradiculonévrite diffuse à évolution extensive* selon 4 modes d'envahissement:

a) Si les paralysies commencent symétriquement par les membres supérieurs, elles peuvent envahir les deux membres inférieurs, aboutissant à la quadriplégie. Ainsi est réalisé le type "*descendant*" le plus fréquent selon LAPRESLE, et retrouvé dans de nombreuses observations (BOULIN et Coll. - 186, observation I de LAPRESLE).

b) Si l'atteinte de début se fait sur les membres inférieurs et gagne ensuite plus ou moins rapidement les membres supérieurs, se trouve réalisé le type "*ascendant*", un peu moins fréquent.

Quant à l'évolution ascendante selon le mode du *syndrome de Landry*, c'est à dire réalisant une paralysie flasque atteignant successivement, de proche en proche, membres inférieurs, tronc, membres supérieurs, et terminée par des troubles bulbaires cardio-respiratoires, elle est exceptionnelle.

Le premier cas de ce type mentionné en France est celui publié par COURCOUX et ses collaborateurs (27). L'observation IV de LAPRESLE (30), les cas IV et V de DURON (72) en sont des exemples typiques. En fait, si on peut observer une extension vers le haut, celle-ci se fait pratiquement toujours de façon capricieuse et désordonnée. Le terme est donc impropre et WALDENSTRÖM a très justement critiqué le terme de "*paralysie ascendante*" de Landry appliqué aux formes avec troubles cardio-respiratoires d'origine bulbaire. Le seul qualificatif qui convienne à ces paralysies pour témoigner des caractères de leur diffusion, est celui de *paralysies "extenso-progressives"* (GARCIN et LAPRESLE - 172).

Il faut donc bien noter que les termes d' "*ascendant*", "*descendant*", appliqués à la polyradiculonévrite porphyrique n'impliquent pas la régularité parfaite de l'envahissement paralytique, comme on peut le voir dans d'autres affections. Ici, l'irrégularité, les à-coups topographiques sont habituels.

c) La *quadriplégie d'emblée* peut s'observer. Parmi les multiples observations, on peut citer celle de PERON et ses collaborateurs (180).

d) Le dernier genre de paralysie porphyrique est la *radiculo-névrite* multiple, désordonnée, avec succession rapide de symptômes paralytiques dans divers territoires éloignés, des envahissements à un endroit, des régressions ailleurs. " On peut voir successivement l'atteinte partielle d'une extrémité ou d'un segment de membre, puis d'un autre, une paralysie d'un nerf crânien,

une aréflexie, des crampes plus loin, une paraparésie fugace " (GAYRAL - 87).

Cette évolution extensive anarchique est assez caractéristique et on la retrouve dans le cas 62 de WALDENSTRÖM (14) où l'atteinte des bras et du facial fut suivie d'une paralysie des jambes et dans le cas 7 du même auteur, où successivement furent intéressés, membre supérieur gauche, membre inférieur droit, jambes, abdomen, facial et hypoglosse.

Ainsi, quoi qu'il en soit du mode évolutif, souvent se trouve constituée plus ou moins rapidement, une quadriplégie. La répartition élective des paralysies, étudiée plus haut, " est vraie aussi dans les quadriplégies complètes pour la période d'installation et pour celle, beaucoup plus longue, de récupération. C'est alors que peut se manifester une topographie radiculaire (ALA - JOUANINE et CASTAIGNE - 187) masquée jusqu'alors par l'atteinte primitive simultanée de plusieurs racines voisines " (BONDUELLE - 168).

Notons enfin que c'est surtout dans les formes largement extensives qu'on observe les atteintes des nerfs crâniens, les paralysies complètes et durables des dernières paires motrices, IX, X, XI, XII, caractérisant les formes graves.

LES TROUBLES SENSITIFS

A - LES TROUBLES SENSITIFS SUBJECTIFS sont constants. Ils sont surtout nets à la phase de début. Ils précèdent pratiquement toujours l'installation des troubles moteurs et peuvent amener le malade à consulter. Ils disparaissent vite mais leur persistance peut se voir.

1 - Le plus souvent, ce sont des *paresthésies* des membres (fourmille - ments, engourdissements) et des crampes.

Les dysesthésies sont peu mentionnées (la malade IV de DURON avait l'impression de ressentir un liquide brûlant circulant au niveau des membres inférieurs; il faut en rapprocher les sensations de "brûlures sur tout le corps" que ressentait notre malade III).

2 - Des *douleurs* peuvent être au premier rang de ces troubles.

Elles sont rarement très violentes, névralgiques ou bien plus difficiles à définir, dans les masses musculaires ou causalgiques des extrémités, exagérées par la mobilisation, majorant l'insomnie et l'anxiété habituelle et conduisant le malade à absorber nombre de médicaments dangereux pour lui, si le diagnostic n'a pas été fait. Parfois comparées aux douleurs observées au début d'une poliomyélite, elles peuvent être beaucoup plus violentes, intolérables, réalisant les " furchtbare Schmerzen " de WALDENSTRÖM.

Habituellement, ces douleurs sont plus modérées (notre observation I), ou provoquées seulement par la mobilisation ou la pression des masses musculaires.

Leur siège est variable. Elles sont généralement diffuses et volontiers

erratiques. Elles semblent prédominer cependant dans les territoires qui vont être paralysés. Dans de rares cas, elles ont pu revêtir le masque d'une radiculalgie de type sciatique (observation III de DURON).

Ces douleurs peuvent dans quelques cas persister sous forme de dysesthésies pénibles après la rétrocession des paralysies (la malade III de PUECH garda 4 ans après son attaque des dysesthésies des extrémités). Ce n'est pas la règle, et en général elles disparaissent progressivement une fois les paralysies installées.

B - LES TROUBLES OBJECTIFS.

Ils sont " en général absents ou trop discrets pour être significatifs " (BONDUELLE - 171).

WALDENSTRÖM les signale dans 9 % des cas, GARCIN (101) les a retrouvés 4 fois sur 20 de ses malades. Ils furent nets chez 3 de nos malades.

Il peut s'agir :

- Le plus souvent d'une hypoesthésie seulement superficielle, tactile et thermalgésique comme dans notre cas 1. De telles perturbations, nettes et variables dans leur qualité et leur topographie, disparurent rapidement chez une malade de GARCIN (188).

- Parfois d'une hypoesthésie à tous les modes (BONDUELLE - 171, PERRAULT - 145). Mais les troubles de la sensibilité profonde sont exceptionnels. Ils furent cependant indiscutables chez notre malade VI et dans l'observation III de Mme WEILL-BOUSSON et Coll. (151).

La topographie de ces troubles apparaît pratiquement toujours superposable à celle des troubles moteurs et de toute façon jamais dissociée de celle-ci. BALLIVET et MICHIELS (178) signalent à propos d'une forme quadriplégique des troubles sensitifs objectifs caractérisés par une anesthésie à la douleur localisée dans la région fessière. Chez notre malade V, il existait uniquement une anesthésie en bande autour de D6-D8.

Quoi qu'il en soit, le fait important nous paraît être la dissociation entre l'importance des signes subjectifs et surtout des troubles moteurs et la discrétion des constatations objectives au cours de l'examen de la sensibilité.

LES ATTEINTES SENSORIELLES

Relativement rares, il faut retenir la possibilité :

- d'une *amblyopie* ou même d'une *amaurose* passagère (notre observation VIII) mises sur le compte d'angiospasmés rétiniens que WALDENSTRÖM et d'autres auteurs ont nettement constatés à l'examen du fond d'oeil.

- de *bourdonnements d'oreilles*,

- de *surdité* transitoire (cas I de LINDER - 148)

d'un nystagmus (FERRAT-MARTON - 58, TURNER, 56, ELIASER et KONDO - 189, BAKER et WATSON - 185),

de vertiges (cas I de HARBITZ - 190, cas II de JORGENSEN - 191), par atteinte de la VIII^e paire.

- aucune atteinte de la I^{ère} paire crânienne n'a été signalée. Rappelons cependant que la malade I de LAPRESLE, qui accusait une dysgueusie, présentait par ailleurs une diminution de l'odorat.

LES TROUBLES SPHINCTERIENS

Très fréquents (ils ont notamment été observés dans 6 de nos cas), ils "apportent à cette "polynévrite" une note bien particulière" (BONDUELLE - 171).

Ils sont à type:

- soit *de rétention d'urines* obligeant à des sondages répétés.
- soit *d'incontinence des urines et des matières* parfois de longue durée (plusieurs mois dans l'observation IV de Madame WEILL-BOUSSON et collaborateurs).

Ils semblent être l'apanage des formes graves quadriplégiques ou des formes bulbaires.

"Sans vouloir attribuer à ces troubles sphinctériens la signification obligatoire d'une lésion médullaire" (BONDUELLE - 171), il faut en rapprocher le fait rarement signalé de l'existence *d'un signe de Babinski*. Il est mentionné en particulier dans l'observation de MELKERSSON (192), le cas II de FERRAT-MARTON (58), le cas I de LINDER (148). Dans un cas de GODLEWSKI (49), il a survécu à la poussée aiguë de porphyrie. BARKAY et ses collaborateurs (126) ont noté dans leur observation l'existence comme seule anomalie neurologique d'un signe de Babinski bilatéral, qui disparut en 6 jours. C'est là une éventualité exceptionnelle.

LES ESCARRES

Elles sont peu fréquentes. LAPRESLE en 1950 en relève 3 cas dans la littérature. Chez notre malade VIII nous avons noté une volumineuse escarre du mollet gauche qui commença à se combler seulement au bout de 3 mois d'évolution.

Ces troubles trophiques s'observent essentiellement dans les formes graves. Chez le malade de BOUDIN (69), ils précédèrent de peu la mort. Il en fut de même dans le cas I de HARE et WILMORE (176).

LE LIQUIDE CEPHALO - RACHIDIEN

Son étude n'est pas systématiquement faite dans tous les cas de porphyrie publiés.

D'une manière générale, il reste normal ; mais des modifications ne sont pas exceptionnelles.

- Il s'agit presque toujours d'une *albuminorachie élevée* :

0,40 g dans le cas II de LAPRESLE (30)

0,70 g dans l'observation de PETRIE (61)

0,92 g dans celle de NESBITT (55)

0,75 g et 1,20 g dans le cas rapporté par MOLLARET et ses collaborateurs (120)

0,72 g dans notre observation IV

Chez une malade de PLANQUES (74), la réaction albumineuse fut nettement marquée au moment de l'apparition des premiers troubles neurologiques et s'atténua par la suite sans rapport évolutif avec les manifestations cliniques de plus en plus graves.

Cette albuminorachie s'inscrit le plus souvent dans le cadre d'une *dissociation albumino-cytologique* (1 g par litre avec 1 leucocyte dans l'observation III de BONDUELLE ; dans le cas de MOLLARET on note au cours de deux examens successifs : albumine = 0,75 g/l. avec 1 leucocyte par mm³ et albumine = 1,20 g/l. avec 1 élément lymphocytaire par mm³).

- Cette dissociation est parfois, mais rarement, absente ou beaucoup moins nette, laissant place à un *syndrome méningé*. SIGWALD, BONDUELLE et PIOT (177) ont rapporté l'observation d'une porphyrie aiguë avec syndrome méningé caractérisé par une albuminorachie à 0,58 g/l., par une lymphocytose à 10 éléments par mm³ et par une hypertension rachidienne. Ce syndrome méningé a persisté jusqu'à la mort. Dans l'observation IV de DURON existait un syndrome méningé avec albumine à 0,40 g/l. et 35,2 éléments, dont 60 % de lymphocytes.

BINGEL (179), GEISLER (164), THIELE (193), VANNOTTI (22), ont noté une pression élevée, une réaction du benjoin colloïdal pathologique, une légère lymphocytose.

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES

1 - Il n'existe pratiquement jamais de signes cérébelleux.

- A titre exceptionnel, signalons l'hémi-syndrome cérébelleux de l'observation de BOULIN et JUSTIN - BESANCON (194).

- Un tremblement est signalé par plusieurs auteurs (Mme WEILL - BOUSSON et Coll. - 151, observation 1) et fut observé chez nos malades VII et VIII.

Associé aux troubles psychiques, il a pu faire évoquer le diagnostic de delirium tremens (173 - 175) ou de paralysie générale (cas II de BONDUELLE - 168, observé par MORIN).

2 - Les crises convulsives.

Elles ne sont pas rares. WALDENSTRÖM, sur 233 observations, trouve des " convulsions " dans 10 % des cas.

a) Circonstances d'apparition.

- C'est un mode de début classique de l'attaque de porphyrie (BONDUELLE, cas V - 168; BALLIVET et MICHIELS - 178 ; DURET, observation III - 71) . DOW (154) en rapporte 3 cas et chez le premier malade étudié par cet auteur, ce fait est particulièrement net puisque la malade commence chaque poussée porphyrique par des crises convulsives avec état de mal lors de la première poussée.

- Moins fréquemment, les crises convulsives surviennent en prélude aux paralysies (DENNY - BROWN et SCIARRA - 173, TURNER - 56, DISCOMBE et DA SILVA - 196, NESBITT - 55) .

- Très rarement, on les rencontre au décours du syndrome neurologique - (GEISSLER - 164) .

- Exceptionnellement enfin, les manifestations nerveuses affectent exclusivement la forme d'accidents convulsifs comme dans le cas rapporté par ROBERT D'ESHOUGUES et ses collaborateurs (197). Leur malade en effet a présenté 6 crises généralisées de type comitial en 3 jours et jamais ne s'est manifestée la moindre paralysie à leur suite.

b) Les tableaux observés.

- Le plus souvent, le tableau est celui du coma brutal (forme comateuse d'emblée) avec convulsions. Parmi les auteurs qui ont ainsi noté la survenue d'une grande crise d'épilepsie généralisée, citons outre ROBERT D'ESHOUGUES, PERRAULT (145), NAYRAC (62 - observation II), DEMORSIER (86), Madame WEILL-BOUSSON (151 - observation III) .

- Les crises focalisées sont rares. La malade de TURNER (56) fit, quelques jours après des crises comitiales généralisées, des crises d'épilepsie Bravais-Jacksonienne, débutant à gauche. La malade de BALLIVET (178) présenta 3 crises de même type au niveau du membre supérieur droit. Madame WEILL-BOUSSON (151) a noté chez sa malade III, 2 jours après la crise généralisée, " plusieurs crises cloniques du bras droit, à type d'épilepsie Bravais - Jacksonienne ", puis l'installation d'une hémiparésie de ce côté.

- L'état de mal convulsif est exceptionnel (WIRTSCHAFTER, cité d'après BONDUELLE) .

Les crises convulsives de la porphyrie aiguë intermittente ne sont pas

précédées d'aura (59 - 111). Pourtant, chez la malade de ROBERT D'ESHOUGUES, " les deux derniers paroxysmes convulsifs ont été annoncés par une aura psycho-sensorielle qui pouvait faire prévoir la focalisation temporelle des anomalies électriques ".

De même, chez ces malades, l'E.C.G. se montre souvent peu évocateur, ce qui bien sûr n'élimine pas la réalité de ces formes convulsives de la porphyrie aiguë. Ainsi, certains malades, présentant des crises généralisées, ont un tracé très peu perturbé, dans les limites de la normale (cas III de DURET) et en tout cas sans foyer irritatif décelable. Nous avons vu cependant que la malade de ROBERT D'ESHOUGUES présentait un foyer temporal à l'E.E.G. La majoration temporelle des signes de souffrance cérébrale diffuse est notée également dans l'observation de PERRAULT (145) et dans l'observation VI de PUECH (97) et ces auteurs constatent chez leurs patients l'habituel effacement ultérieur des altérations électriques.

Il faut noter enfin qu'il est assez difficile de se faire une idée sur la nature exacte de ces manifestations convulsives et il est vraisemblable que très souvent il ne s'agit pas de crises comitiales. On peut en donner comme exemple la deuxième malade de HARBITZ (190) où il semble bien plus s'agir de troubles pithiatiques dont nous verrons plus loin l'extrême fréquence.

Quoi qu'il en soit, ces crises convulsives ne pourront bien entendu pas être traitées par les anticomitiaux habituels. De toute façon, elles ne se reproduisent jamais dans les périodes de rémission de la maladie porphyrique.

3 - Les perturbations électro-encéphalographiques.

L'Electro-encéphalogramme a été l'objet de nombreux travaux, non seulement dans les formes convulsives, mais également dans les formes psychiques et les formes paralytiques. " Les résultats ne peuvent encore tenir en une formule simple " (GARCIN - 101).

Si les crises convulsives sont relativement rares, " au contraire, il semble que les altérations du tracé électro-encéphalographique sont constantes " (GAYRAL - 87).

Ces altérations consistent :

- Le plus souvent en *signes de souffrance diffuse*, sous la forme d'ondes lentes largement réparties sans prédominance focale stable, comme dans nos observations VII et VIII.

- Des potentiels paroxystiques généralisés avec bouffées d'ondes lentes, diffuses, à type de θ pointu ou de Δ , ont cependant été enregistrés avec une grande fréquence (62, 145, 198, 123). Ces manifestations ont leur expression maximale chez la première malade de REY-BELLET (199), qui présentait un tableau confuso-onirique. " Elles sont cependant également présentes dans des formes symptomatiquement aussi différentes que la forme pseudo-schizophrénique et la forme dépressive, n'étant absentes que chez les malades présentant un état confusionnel pur sans hallucination. Le caractère bilatéral

synchrone de ces altérations permet de suspecter, comme l'ont suggéré les travaux de l'Ecole de Marseille une altération au niveau mésodiencephalique " (REY-BELLET).

- La présence de foyers d'ondes lentes, souvent de courte durée et variant fréquemment de localisation d'un examen à l'autre est un caractère particulier des manifestations E.E.G. de la porphyrie aiguë remarqué par REY-BELLET (199) et noté en particulier dans l'observation de DURAN (123), dans l'observation IV de DURET (71).

Un point important signalé par NAYRAC (62) et par REY-BELLET (199) à propos de 8 malades est le fait que "les tracés, faits en dehors de toute poussée aiguë... sont rarement normaux. Les altérations sont souvent relativement discrètes mais peuvent ... être mises en relation avec les modifications observées si fréquemment chez ces malades, déjà par WALDENSTRÖM, et qu'on a décrit sous le nom de "caractère névropathique des porphyriques" (REY - BELLET). GAYRAL (87), pour sa part note dans ses observations que les "anomalies électriques disparaissent parallèlement à l'amélioration clinique avec généralement un certain retard chronologique".

L'électro-encéphalogramme semble donc montrer "qu'il existe dans la porphyrie aiguë intermittente une atteinte à la fois corticale et mésodiencephalique, que cette atteinte est essentiellement de nature métabolique et réversible. Il est possible que le degré relatif d'atteinte de ces deux systèmes explique, en partie du moins, les manifestations psychiatriques si variées que l'on peut observer dans ces cas " (REY-BELLET).

Rien dans cette séméiologie neurologique n'est singulier ni même hautement significatif et si certains groupements symptomatiques - l'association par exemple d'une neuropathie périphérique et de crises convulsives - sont très particuliers et très évocateurs, ils n'ont aucun caractère pathognomonique. Ce qui reste le plus remarquable dans le tableau clinique, c'est la précession des troubles digestifs et l'interférence des troubles psychiatriques que nous allons étudier maintenant.

III - LE SYNDROME PSYCHIATRIQUE

Les symptômes mentaux sont constants dans la porphyrie aiguë. Ils sont indissociables des troubles neurologiques qu'ils accompagnent toujours à bas bruit ou à grand fracas; constitués de signes mineurs, ils sont remarquablement constants lors des manifestations abdominales et nous avons vu qu'ils forment souvent la séméiologie prémonitoire de l'accès aigu de porphyrie. Ils peuvent même être les premiers symptômes de la maladie (15% des cas selon MARKOVITZ - 46).

Ils sont très variables dans leurs modalités évolutives, et l'absence totale

de toute symptomatologie spécifique a fait dire à BONDUELLE que "presque tous les grands syndromes psychiatriques ont été observés au cours de cette maladie".

Cette extraordinaire diversité des troubles rend difficile un essai de schématisation des différents syndromes. On peut rencontrer :

- des troubles d'allure névrotique
- des manifestations de type psychotique.

A - LES TROUBLES DE LA SERIE NEVROTIQUE. -

Nous étudierons successivement :

- les symptômes,
- les conditions dans lesquelles on les rencontre.

1 - LES SYMPTOMES.

a) Les signes des "névroses en général".

La plupart des sujets atteints de porphyrie présentent des troubles psychiques "mineurs" retrouvés dans la plupart de nos observations et constitués :

* *d'anxiété* qui, à des degrés divers et sous des aspects multiples, agitation ou sidération, exprimée ou seulement vécue profondément, est toujours présente;

* *d'angoisse*, souvent extrême;

* *d'agressivité caractérielle*. Cet aspect du comportement est certainement le plus frappant pour l'entourage du malade. Le porphyrique est "difficile à vivre", d'humeur instable, irritable, irascible, voire hostile;

* *d'insomnie*. Nous voudrions insister sur ce signe tant il nous a frappé par sa constance et son intensité. Il s'agit en effet d'une insomnie tenace, complète, le malade dort à peine une heure ou deux par jour (PUECH - 47), insomnie prolongée des semaines ou des mois;

* *d'asthénie* qui constitue également un fond commun à tous les porphyriques. Il faut en rapprocher la fréquence des céphalées et la tendance migraineuse de ces sujets;

* *d'anomalies de l'activité sexuelle*, moins fréquentes mais cependant retrouvées dans quelques cas.

b) Des signes qui en font une névrose structurée de type hystérique.

Sont souvent rencontrés chez les porphyriques.

En effet, les troubles névrotiques étiquetés "pithiatiques", "hystériques" ou "conversifs" sont bien classiques depuis WALDENSTRÖM. On retrouve le

plus souvent :

- Les troubles caractéristiques de la personnalité hystérique avec :

* *mythomanie* : exagération, mensonges et fabulation, "comédies" morbides, théâtralisme. Ces troubles du caractère dans un genre spectaculaire sont retrouvés notamment chez la malade I de DURET (71) qui "prend des attitudes théâtrales, se laissant tomber du lit quand on s'approche d'elle".

* "tendances infantiles, pleurnicheries, jérémiades, désir obstiné qu'on s'occupe de soi" (DURET, observation I).

- Les manifestations aiguës de l'hystérie.

Ces perturbations bruyantes sont très fréquentes dans la littérature (4 cas sur 9 observations de CARRERE - 66). Elles frappent par leur association avec les signes neurologiques dont elle rendent souvent très difficile l'interprétation. Elles procèdent en général par poussées successives. Très changeantes d'un jour à l'autre dans leur intensité et dans leurs manifestations, elles confèrent au tableau clinique psychiatrique une variabilité bien particulière sur un fond permanent d'angoisse, d'hostilité, et d'insomnie.

* *Les crises exito-motrices* :

◦ La grande crise d'hystérie "à la Charcot" est retrouvée dans le cas I de DURET mais est très rare.

◦ Par contre, les formes mineures sont des plus fréquentes :

◦ "l'agitation spectaculaire" est de toute façon quasi constante, alternant d'ailleurs très souvent avec des phases de dépression. Elle était le trait dominant de la symptomatologie d'un sujet de DELAY (76) et fit penser à des phénomènes purement hystériques.

◦ Les crises d'agitation psychomotrice à type :

- soit d'accès pseudo-tétaniques,

- soit des crises tonico-motrices en opisthotonos mentionnées par plusieurs auteurs (DE MORSIER et LASSERRE - 86, en particulier) et qui ont fait trop souvent errer le diagnostic.

- soit de crises de type comitial signalées par de nombreux auteurs, et dont GARCIN et LAPRESLE (172) discutent l'origine épileptique. Il est bien difficile de trancher, nous l'avons vu.

* *Les manifestations viscérales* de l'hystérie, avec allégations hypocondriaques :

◦ Les crises de dyspnées d'allure trop dramatiques sont très fréquentes. DELAY (76) rapporte un cas où par deux fois le sujet présenta des crises de bradypnée inspiratoire, accompagnées d'angoisse avec peur que la respiration ne s'arrête définitivement.

◦ Les crises de tachycardie ou de palpitation incoercibles.

* *Les troubles sensitivo-moteurs*.

◦ Les algies sont fréquentes : GAYRAL insiste sur cette "anxiété

hypocondriaque concentrée sur les douleurs superficielles et profondes, parfois erratiques des membres et du tronc et exprimée en permanence avec un grand luxe d'images et de débordements verbaux " ...

- Des paralysies fonctionnelles transitoires qu'il peut être difficile de différencier des paralysies authentiques, ont été signalées.

- Les troubles sensoriels : un malade de DELAY (76) présentait des accès d'hypersensibilité auditive douloureuse qui duraient deux ou trois jours puis disparaissaient sans laisser de traces.

2 - DANS QUELLES CONDITIONS RENCONTRE-T-ON CES TROUBLES NEVROTIQUES ?

Ce paragraphe est une illustration du précédent; il reprend les symptômes que nous venons d'énumérer pour les replacer dans leur contexte. Ces troubles névrotiques sont en effet rencontrés chez le porphyrique en trois occasions.

1°) A minima et de façon inconstante, ils peuvent constituer le "*fond mental des porphyriques*" (WALDENSTRÖM).

Déjà GUNTHER en 1920, devant la fréquence de l'instabilité caractérielle parfois teintée d'angoisse de ces malades, parlait d'un véritable terrain névropathique de la porphyrie. WALDENSTRÖM l'admet également depuis que, en 1937, il a remarqué que " dans quelques familles, chez de nombreux frères et soeurs on rencontre des troubles psychiques qui ont un caractère particulier ".

a) De nombreuses observations montrent en effet que les troubles mentaux, si souvent décrits au cours des paroxysmes de l'affection sont parfois greffés sur une personnalité pathologique antérieure.

CARRERE (66), dans ses observations II et VIII a fait une enquête systématique sur les trois générations de la famille des deux malades. Il a pu révéler non seulement de nombreuses formes latentes mais encore constater qu'elles étaient accompagnées souvent de gros désordre du comportement. ROTH (80) signale que les troubles apparaissent avec une fréquence spéciale, sinon exclusivement, parmi des gens présentant des désordres sévères de leur comportement.

- Ainsi, une anamnèse soigneuse révèle souvent que ces malades sont depuis toujours hyperémotifs, "nerveux", ont "mauvais caractère". Il faut d'ailleurs le plus souvent entendre par là que ces sujets ont eu au cours de leur existence, un comportement rendant leur vie familiale, sentimentale ou professionnelle agitée. 6 des 7 observations de PUECH (97) le confirment. Quant à la malade de l'observation II de CARRERE (66), elle a été de tout temps une femme insomniaque, au "caractère odieux" qui engendrait des disputes permanentes dans son milieu familial, menaçant souvent d'occire son mari ou de se suicider. La mère de la malade est d'ailleurs une psychopathe avérée, superstitieuse, "envoutant ses voisins". La malade de DELAY et DENIKER (76) avait dans son enfance "des gestes brutaux au cours de colères inextinguibles".

- La malade VII de DURET (71) a toujours été "sans énergie, faible de caractère et d'une très grande fatigabilité, ayant toujours réduit son activité, se tracassant pour des riens".

- Des anomalies sexuelles,

. Surtout à type d'hyperexcitabilité sexuelle sont notées par BONDUELLE (171), par DURET (71) dont le cas VI avait une vie sentimentale mouvementée, avec grosse activité sexuelle.

. OLMSTEAD (200) parle d' "un mode de personnalité fortement névrotique avec conflit homosexuel sans organicité".

. Chez le malade de DELAY (76) le cap de la puberté à 14 ans fut passé difficilement : la découverte de la masturbation l'incommoda, l'inquiéta. Depuis cette époque, le malade a 32 ans, sa sexualité est presque nulle. Il en garde encore un lourd sentiment de culpabilité.

- De nombreux auteurs et ROTH (80) en particulier vont jusqu'à penser que "la personnalité hystérique est une condition indispensable" à l'éclosion de la maladie. La structure hystérique est certainement très souvent retrouvée : les manifestations à type de "lymphatisme" apparues à 10 ans, "d'angoisses précordiales" à 12 ans furent bien étiquetées hystériques, chez le malade de DELAY (76); les tests pratiqués chez la malade de CROSS (201) montraient "une hystérie convertie avec phobies et dépression chez une femme immature et narcissique".

On doit donc admettre la fréquence des manifestations d'allure névrotique et en particulier hystérique qui donnent une marque particulière au comportement de ces malades. Avec BONDUELLE on peut dire que de nombreux porphyriques ont "un fond permanent d'asthénie, d'émotivité, d'instabilité, d'irritabilité avec insomnie, céphalées fréquentes et hyperexcitabilité sexuelle".

b) Il faut reconnaître pourtant, que dans certains cas, la personnalité antérieure ne semble pas à priori altérée. Parmi les auteurs américains, PAREDES (202), fait remarquer qu'un de ses malades "diffère de la plupart de ceux rapportés dans la littérature" par le fait qu'il n'existe pas de symptômes névrotiques dans ses antécédents. Une telle constatation se retrouve chez GERAUD (75), dans l'observation IV de CARRERE (66). Et GAYRAL (87) pense qu' "il n'est pas possible de faire une règle d'une prédisposition mentale chez ces malades".

2°) Plus fréquemment, cette pathologie, exacerbée, constitue l'*état psy-chique précurseur des paroxysmes*.

Un interrogatoire soigneux permet en effet, nous l'avons vu, de retrouver ces différents symptômes dans la phase prodromique de la maladie.

3°) Lors de la *poussée aiguë porphyrique*, le tableau décrit est très souvent le mode d'expression psychopathologique de la maladie.

Les symptômes s'y trouvent bien entendu à leur maximum, et c'est alors que l'on rencontre notamment les manifestations aiguës de l'hystérie.

B - LES TROUBLES DE LA SERIE PSYCHOTIQUE. -

Lorsqu'ils constituent les manifestations psychiatriques de la maladie, ils évoluent en même temps que les troubles neurologiques, digestifs, ou métaboliques, ou ils les précèdent de peu, par accès ou de manière permanente. On ne les rencontre en général qu'au cours des accès aigus de porphyrie.

" Tout peut se voir " mais ces troubles se différencient des psychoses vraies par l'absence de tout passage à la chronicité : telle forme qui semblait susciter de sérieuses réserves pour l'avenir va guérir sans aucune séquelle une fois l'accès aigu terminé.

Plutôt qu'une énumération fastidieuse des différents tableaux rencontrés nous resterons au niveau du symptôme.

Ainsi, seront envisagés successivement :

- Les troubles de la conscience,
- Les troubles de l'humeur,
- Les troubles de la perception,
- Les troubles du contenu de la pensée,
- Les troubles du cours de la pensée.

1) Les troubles de la conscience.

La *confusion mentale* est très fréquemment rencontrée :

a) Soit la forme simple, la plus courante, qui associe désorientation temporo-spatiale, amnésie de fixation et fausse reconnaissance. Ce tableau sur lequel ont insisté GUNTHER (210), THIELE (193), MASSA (203) est retrouvé chez un malade de MARCHAND et AJURIAGUERRA (82) où il fut assez tardif, à prédominance nocturne au début de la maladie puis permanent et dans nos observations II - III et VI.

b) Soit la forme où prédominent le délire onirique ou les signes généraux :

- L'association avec la polynévrite réalise un vrai syndrome de Korsakov. Retrouvé chez THIELE (193), MOLLER et PERSSON (204), KORNJEJ (205), JONGH (211), il pose souvent un difficile problème de diagnostic avec un syndrome de Korsakov d'origine alcoolique. La fonction intellectuelle peut être très affaiblie, les paroles incohérentes (CLARK - 206). Ainsi, un porphyrique commence à écrire puis se perd en gesticulations bizarres des bras et des mains (FREEMAN - 207).

- Le diagnostic de *delirium tremens* est également porté assez fréquemment (173-87-69) devant un syndrome confusionnel malin avec hyperthermie, sueurs profuses et déshydratation. Il faut noter que BOUDIN et PEPIN (69), devant l'alcoolisme chronique de leur malade, retiennent " son rôle possible dans la genèse ou tout au moins dans l'aspect clinique des manifestations psychiatriques ".

c) Soit la forme stuporeuse ou prédominant l'obnubilation de la conscience, l'akinésie, l'inertie et mutisme. LEMERE (143) a noté cette forme et VANNOTTI (22) rapporte le cas d'une femme émotive, incohérente, " refusant

de manger et de parler pendant une semaine et restant couchée pêle-mêle au milieu des draps ".

Les malades gravement atteints passent du stade de confusion avec désorientation à la stupeur et au coma comme dans les observations I, III, IV, VIII de CARRERE (66) et dans nos cas VII et VIII.

2) Les troubles de l'humeur (psychoses thymiques).

a) Soit à type de *dépresson mélancolique* avec ralentissement idéique, inhibition motrice, tristesse profonde, hypocondrie avec idée d'incurabilité. GERAUD (75) rapporte un cas (observation I) où cette symptomatologie s'est manifestée plusieurs mois avant les autres symptômes de la maladie porphyrique. GAYRAL (87) publie deux observations où un tel tableau justifia la sismothérapie tant que les signes formels de la porphyrie n'éclatèrent pas.

Les *tentatives de suicide* font partie du syndrome et ont été signalées par plusieurs auteurs : une malade de GODLEWSKI (49) a du être confiée pendant plusieurs semaines à un service de psychiatrie tant le risque d'autolyse paraissait menaçant chez elle.

De toute façon, on note très souvent des modifications thymiques d'allure dépressive chez les porphyriques en période de poussée, tel le malade VI de DURET (71), gai et enjoué entre les crises, d'humeur chagrine lors des poussées.

b) Soit à type d'excitation réalisant un *état maniaque*, beaucoup plus rare.

3) Les troubles de la perception : les hallucinations.

a) *Hallucinations visuelles* comme chez le malade de BOUDIN et PEPIN (69). La malade de la quatrième observation de LAPRESLE (30) croyait voir dans la salle un petit chien qu'elle accusait d'uriner dans son bocal, ce qui expliquait à ses yeux la coloration foncée du contenu. Notre malade VIII croyait que quelqu'un couchait sous son lit. La malade de l'observation V de GAYRAL (87) supplie que l'on sorte ses enfants des flammes qui les dévorent. Telle autre voit des plaques de sang sur les murs et le plancher de sa chambre (BONDUELLE).

b) *Hallucinations acoustico-verbales.*

Elles sont notamment mentionnées par DURET (cas IV). Une malade de DE MORSIER entend la voix de sa mère, s'agite, crie, brise des objets, déchire les rideaux, frappe le personnel soignant.

4) Les troubles du contenu de la pensée.

Des *bouffées délirantes* sont fréquemment observées.

Elles sont :

- Le plus souvent de mécanisme hallucinatoire (obs. VIII).
- Parfois de mécanisme interprétatif. Les thèmes sont alors :

- Des thèmes de persécution : une malade de FREEMAN "accuse ses camarades de travail de faire des allusions déplaisantes au sujet de son accouchement; croit être atteinte d'un cancer".

- Des thèmes mystiques : cette même malade "croit être la Mère de Dieu".

- Des thèmes sexuels comme chez cette patiente qui s'accuse d'avoir commis des fautes sexuelles impardonnables.

5) Les troubles du cours de la pensée

qui devient dissociée et incohérente faisant envisager un processus schizophrénique au début surtout s'il existe un " parasitisme mimique accentué évoquant une discordance " (DELAY). PICHETTE (209), GAYRAL (87) ont même noté des attitudes franchement catatoniques : ainsi, une malade fige son bras dans une position rigide.

L'étude qui vient d'être faite montre l'importance des symptômes mentaux au cours de la porphyrie aiguë, qu'ils accompagnent les manifestations habituelles, crises douloureuses abdominales, paralysies, urines rouges, ou bien qu'ils soient isolés et parfois prémonitoires de longue date ou encore qu'ils constituent par leur importance le principal du tableau clinique (WALDENSTRÖM, dans sa monographie de 1937, l'a noté 20 fois sur 150 cas).

Trois faits nous paraissent utiles à dégager :

1) L'extrême polymorphisme des manifestations psychiques de la porphyrie aiguë avec comme corollaire la nécessité de faire des recherches biologiques chez les malades dont la cause d'un syndrome mental, isolé, plus ou moins atypique, n'apparaît pas avec netteté.

2) Ces manifestations psychiatriques ont en commun un certain nombre de caractères :

- Leur variabilité d'abord, chez un même sujet, au cours d'un même accès, qui les fait passer d'un état pseudo-pithiatique à des états dépressif puis confusional par exemple.

- Leur évolution par poussées ensuite, quelques fois favorisées par l'absorption de produits contre-indiqués mentionnés plus haut et il faut rappeler encore le danger des barbituriques qui pourraient être utilisés pour tenter d'apaiser l'agitation de ces malades ou lutter contre leur insomnie.

- Enfin et surtout, aussi impressionnants que puissent être ces troubles mentaux, ils régressent toujours et, la poussée terminée, le malade retrouve son état thymo-caractériel antérieur.

3) L'existence d'un "fond mental" chez les porphyriques, notion qui nous paraît intéressante car elle permet dans une certaine mesure d'expliquer le polymorphisme des manifestations psychiatriques au cours des poussées. A ce propos, DURET - COSYNS et DURET (71) écrivent : " la lésion métabolique aboutit à une symptomatologie névrotique ou psychotique, au cours de laquelle le fond mental et la personnalité profonde seuls du malade seront les éléments d'expression psycho-pathologique. Le tableau clinique observé serait donc étroitement lié à la personnalité de base des malades. Chaque porphyrique ferait sa névrose ou sa psychose avec son contenu et sa formulation propres ".

Bien sûr, " la mesure dans laquelle la personnalité de base serait influencée par le trouble métabolique génétique reste à démontrer ".

IV - LES SIGNES ASSOCIES

Outre les trois grands syndromes que nous venons d'étudier, l'accès aigu de porphyrie est marqué par un certain nombre d'autres manifestations dont l'importance et la fréquence est très inégale.

Nous mentionnerons :

- Les signes urinaires.
- Les signes cardio-vasculaires.
- Les signes cutanés.
- Les perturbations hépatiques.
- Les modifications hématologiques.
- Les signes généraux.
- Les troubles endocriniens.

A - LES SIGNES URINAIRES.

1 - Le signe urinaire le plus important consiste en *l'émission d'urines fortement colorées*, rouge orange, couleur vin de Porto ou vin de Bourgogne, voire marc de café.

Cette coloration caractéristique des urines apparaît dans de nombreuses observations comme le signe révélateur qui oriente d'emblée un diagnostic hésitant. Il fut noté dans 7 de nos 8 observations.

Il faut cependant savoir que ce signe de valeur capitale peut faire défaut et que les urines peuvent être claires à l'émission au cours de l'attaque de porphyrie (cas VII) *Des tests simples* sont susceptibles de faire apparaître, rapidement, à partir du porphobilinogène que contiennent alors les urines du malade, les uroporphyrines et leur coloration rouge qui, en clinique courante peuvent apporter une confirmation immédiate au diagnostic :

- la simple exposition à la lumière;

- l'acidification et l'ébullition de l'urine pendant 15 minutes (WAL-DESTRÖM et VAHLQUIST);

maintien de l'urine au bain-marie bouillant pendant une demi-heure (BENARD et GAJDOS).

2 - Aspects de la fonction rénale.

L'atteinte rénale au cours de la porphyrie aiguë intermittente n'est pas rare et a bien été étudiée par PRUNTY (208) et récemment par RUBINO (212).

Deux signes sont classiques :

- l'oligurie,
- l'hyperazotémie.

Les épreuves fonctionnelles rénales sont parfois perturbées.

a) L'oligurie est la règle.

Une oligurie intense à la période de début est quasi-constante, atteignant parfois des chiffres impressionnants (200 cc d'urine par 24 h.). En général, elle cède progressivement mais peut persister pendant toute la durée de l'attaque.

AULLAS (213) signale que la guérison est marquée par une véritable crise urinaire. PUECH (97) au contraire remarque dans ses observations, que c'est très tôt, quelques jours ou quelques semaines après l'apparition des paralysies que la diurèse revient à des taux normaux.

Selon COTTIER (214), l'oligurie serait due à une vaso-constriction du système vasculaire intra-rénal. A l'appui de cette hypothèse, RUBINO (212) a constaté chez une de ses malades que le *flot plasmatique rénal*, mesuré par la clearance de l'hyposulfite de soude, présentait des valeurs notablement abaissées.

b) L'hyperazotémie, modérée et survenant souvent par poussées, sans signes d'insuffisance rénale, est retrouvée par de nombreux auteurs (62 - 215 - 163 - 219) et chez la plupart de nos malades.

" Il semble (donc) que l'augmentation du taux de l'urée sanguine puisse faire partie du tableau clinique de la porphyrie aiguë intermittente " (LINQUETTE - 215).

GARCIN et LAPRESLE signalent qu'elle est souvent contemporaine de la période d'oligurie ce qui, bien sûr, en diminuerait la valeur. Ce n'est pas toujours le cas.

Certes " on peut se demander si cette augmentation de l'urée sanguine n'est pas en rapport avec un catabolisme protidique exagéré, dont témoigne l'amyotrophie " (NAYRAC - 62). Cependant, dans certains cas, une azotémie dépassant le gramme (1,55 g dans le cas de BONDUELLE et MOLLARET, 1,65 g dans celui de BOUDIN, plus de 3 g dans notre observation VIII) avec une albuminurie ou une hématurie microscopique, semble parler en faveur d'une participation rénale plus prononcée.

D'ailleurs, la malade IV de GERAUD (75) est décédée dans un tableau d'urémie. Celle de PLANQUES (74) a constitué en 3 ans, alors que se multipliaient les attaques de porphyrie une néphrite chronique hypertensive d'évolution

très grave " qui a certainement participé au coma terminal ".

c) *Les épreuves fonctionnelles rénales.*

- Fonction glomérulaire.

Dans les deux cas de RUBINO (212), la mesure de *la filtration glomérulaire* par la clearance de l'acide para-amino hippurique donna des résultats inférieurs à 50 % de la normale.

La cause en est obscure. Nous verrons que les données anatomo-pathologiques permettent d'éliminer une atteinte primitive du glomérule de nature organique. COTTIER (214) attribue la réduction de la filtration glomérulaire à des phénomènes angiospastiques qui expliquent mal cependant que les valeurs du flux plasmatique rénal aient été normales chez une malade de RUBINO.

Comme le fait remarquer cet auteur, il faudrait effectuer une étude approfondie de l'équilibre hydro-sodique en même temps que des épreuves fonctionnelles rénales pour pouvoir exclure une éventuelle diminution de la masse circulante.

- Clearance uréique.

Chez les deux malades de RUBINO, la clearance de l'urée était notablement abaissée et il s'y ajoutait une légère hyperazotémie.

Cette réduction de la clearance de l'urée paraît justifiée par la diminution de la filtration glomérulaire et par une résorption tubulaire de l'urée élevée. RUBINO constate à ce propos de larges variations de la perméabilité tubulaire à l'urée qui semblent témoigner de la nature fonctionnelle des facteurs qui la déterminent.

D'autre part, on ne peut exclure, pour expliquer la diminution de la clearance de l'urée, le faible apport de protéines (dû à l'anorexie) chez ces malades (on sait en effet, qu'un régime pauvre en protéines diminue la clearance de l'urée).

- Fonction tubulaire.

" Les résultats obtenus attestent une intégrité fonctionnelle totale du tubule proximal et distal " (RUBINO).

Cependant, FANCONI (216) classe *l'aminocidurie* au cours des porphyries dans les tubulopathies proximales.

L'élimination urinaire du potassium variait chez les malades de RUBINO entre 21 et 52 MEq/24 h.; elle était toujours accompagnée par des taux sanguins normaux.

L'élimination urinaire du sodium était basse mais non accompagnée d'hyponatrémie, signalée par de nombreux auteurs (GOLDBERG - 105, CALVERT - 217, ABRAHAMS - 149).

Rappelons que notre malade VIII présentait un acidose métabolique avec azotémie à 3,60 g/l., hyperchlorémie, hypernatrémie, sans hyperkaliémie.

Dans les deux observations de RUBINO, le rapport Na urinaire/K urinaire généralement inférieur à 1, un fréquent état oligurique et une grande résorption

tubulaire sodique, suggèrent l'intervention probable d'un hyperaldostéronisme dû peut-être à un état hypovolémique par carence d'introduction hydrique.

En effet, LUDWIG et GOLDBERG (218) ont constaté dans les jours suivants une poussée que l'*aldostéronurie* était 3 fois supérieure aux jours précédents et que parallèlement existait une nette diminution de l'excrétion urinaire du sodium.

La densité urinaire varie entre 1020 et 1028 pour la concentration.

Albuminurie et cylindrurie sont fréquentes.

En conclusion, l'atteinte rénale au cours de la porphyrie aiguë apparaît le plus souvent de nature purement fonctionnelle. Elle est essentiellement caractérisée par une diminution des valeurs de filtration.

B - LES SIGNES CARDIO-VASCULAIRES.

WIART (220), dans sa thèse consacrée à leur étude, souligne que, parmi ses 4 malades, "3 ont été vus par un cardiologue pour des signes relevant de sa spécialité". C'est dire l'importance de bien connaître le syndrome cardio-vasculaire de la porphyrie aiguë.

1 - Les signes cardio-vasculaires les plus habituels sont constitués par :

- une tachycardie élevée,
- et une hypertension modérée.

a) La tachycardie.

C'est un signe maintenant classique. Il existe chez tous nos malades mais la proportion retrouvée dans la littérature est de l'ordre de 50 %.

Les chiffres de 120 - 130 sont très courants. Une tachycardie à 160 est même signalée par AULLAS (213), par WALDENSTRÖM (14).

Ce dernier auteur remarque d'ailleurs que cette accélération du pouls ne peut être mise sur le compte d'une fièvre, très discrète ou absente, et qu'elle est trop importante pour pouvoir être expliquée par l'agitation si fréquente de ces malades.

La tachycardie est généralement transitoire, mais souvent un des derniers signes à disparaître. D'autre part, dans le "terrain" qui représente l'état de certains malades dans les périodes intercritiques, la tachycardie est un élément parfois important pouvant s'intégrer dans un tableau de névrose tachycardique.

b) L'hypertension.

Elle est notée 21 fois dans les 50 observations colligées par WIART.

Elle est toujours modérée, de l'ordre de 15/10. Comme la tachycardie elle est passagère, n'apparaissant que lors des attaques et évoluant alors parallèlement aux autres symptômes.

Fait important, tachycardie et hypertension sont souvent variables d'un jour à l'autre, comme dans l'observation de BERG (89) ou le cas IV de PUECH (97) où on assiste à une évolution ondulante.

2 - Les troubles vaso-moteurs.

Mentionnés avec une relative fréquence dans la littérature, ils sont multiples et variés.

A ce groupe, appartiennent :

- *Les oedèmes localisés* (observation de BOUDIN et PEPIN - 69).
- *Les angiospasmés des extrémités* (cas II de BLUM et CARLIER - 221).
- *Les bouffées vaso-motrices* (cas IV de RAVN - 222, observation I de LAPRESLE - 30).
- *Les crises de sudation* profuse ou localisée au segment céphalique (observation V de DURON - 72).
- *Les algies précordiales* signalées par HALPERN et COBSEY (223), par WIART (observation II et IV), par LAPRESLE (cas II).

Des crises douloureuses thoraciques ayant fait évoquer le diagnostic de coronarite sont signalées 5 fois par WIART sur les 50 observations qu'il a consulté. Lui-même en décrit deux cas (observations I et III). Parfois, rien ne distingue ces douleurs d'un angor; le plus souvent, elles sont atypiques.

- Une très forte augmentation de l'indice oscillométrique et un *syndrome de Raynaud* bilatéral a été noté par DEPARIS et ses Collaborateurs (146). Ces troubles se sont d'ailleurs amendés spontanément.

Un certain nombre d'examens paracliniques authentifient ces modifications angio-spastiques :

- L'examen du fond d'oeil objective parfois des spasmes des artères rétinienne (14 - 185 - 61) nous l'avons signalé plus haut. Ces angiospasmés sont responsables d'amaurose, de scotomes, de phosphènes.
- Une accélération importante de la vitesse circulatoire avec pression veineuse nulle est notée par WIART dans son observation I.
- C'est surtout *l'électrocardiogramme* qui montre des altérations transitoires habituellement interprétées comme la traduction de spasmes coronariens.

Un certain nombre de constatations sont concordantes et il faut retenir la fréquence :

. de l'allongement de QT (HEGGLIN - 224). Chez 4 de nos malades fut pratiqué un E.C.G.; cet aspect fut noté 3 fois (obs. VI, III, VIII). WIART constate cependant que l'allongement de QT se retrouve concurremment à une hypokaliémie et qu'il régresse avec le retour de la kaliémie à la normale.

. de crochetages divers de l'onde rapide (observations II, III, IV de WIART).

. des ondes T symétriques, pointues, ischémiques, inversées ou non (HALPERN et COBSEY). Des troubles nets de la repolarisation du type ischémie ou ischémie-lésion ont été observés chez notre malade VIII, mais les altérations métaboliques suffisaient sans doute à les expliquer.

. du bas voltage de QRS ou de T isolément.

Chez ces sujets jeunes, la constatation d'un temps de conduction auriculo-ventriculaire entre 0,10 sec. et 0,12 sec. (MOUQUIN, MACREZ et BASTIN - 175) ne semble pas devoir être retenue.

Notons enfin que CROUCH et HERRMANN (225) ont trouvé 10 E.C.G. normaux sur 10 cas de porphyrie.

" Ces accidents vaso-moteurs sont mis sur le compte, avec l'hypertension et la tachycardie, d'une atteinte lésionnelle du système nerveux végétatif " (GAYRAL - 87).

3 - Les signes rares.

- *L'hypotension* ne peut pas faire repousser le diagnostic de porphyrie aiguë.

En effet, on trouve ce signe dans quelques cas (observation de De GRAILLY - 226, observation IV de PUECH - 97). Chez la malade de FLENNBERG et SCOBIE (228), une hypotension à 8,5/6 persista pendant toute la durée de la crise.

ABRAHAMMS et ses collaborateurs (149), MULLER (227) ont même observé des phénomènes de collapsus avec tachycardie extrême et hypotension rappelant une insuffisance surrénale aiguë, diagnostic d'ailleurs évoqué pour les cas I et II de WIART.

- Exceptionnellement fut notée une grande hypertension paroxystique (24-14) évoquant une phéochromocytome (CALVY - 158).

C/ - LES SIGNES CUTANES

Une pigmentation des téguments, très inconstante, constitue le seul symptôme dermatologique de la porphyrie aiguë intermittente.

Lorsqu'elle existe, cette pigmentation est :

- généralement discrète, donnant un aspect un peu sale ou de type café au lait plus ou moins clair. (GARCIN - 101).

- de topographie régionale, frappant le visage et le cou. " Dans les formes prolongées, sa localisation est électivement la région temporo-malaire " (GAYRAL - 87).

L'existence d'une telle pigmentation fut notée dans notre observation I.

Dans des cas exceptionnels, la pigmentation peut être très intense et elle a même pu conduire à discuter une mélanodermie addisonienne.

De même, elle est rarement diffuse à tous les téguments, à l'exception des zones palmo-plantaires toutefois. Cet aspect était notamment celui d'une malade étudiée par PERRAULT (145).

L'atteinte des muqueuses n'a jamais été signalée.

Ces sujets reconnaissent brûler facilement en été, à l'exposition au soleil. Mais *l'éruption bulleuse de photosensibilisation* telle qu'elle apparut chez notre troisième malade est l'apanage des formes mixtes; *elle fait toujours défaut dans la porphyrie aiguë intermittente* (CANIVET - 229).

Notons d'autre part que l'on observe parfois une hypertrichose et un fonceissement des cheveux. (171 - 230).

D - LES PERTURBATIONS HEPATIQUES.

De très nombreux auteurs admettent la possibilité d'une atteinte hépatique dans la porphyrie aiguë, sans toutefois en expliquer la cause. En effet :

- *L'ictère* n'est pas rare au cours des poussées de porphyrie aiguë. Nous en avons relevé de nombreux cas : des malades de NAYRAC (62 - obs. II), de CLAISSE (163 - obs. II), de BOULIN (194), de LANGERON (153), de BENARD et GAJDOS (90), de MAZINGARBE (155), de même que 4 de nos 8 malades présentaient soit un ictère, soit un subictère conjonctival.

- *Une hépatomégalie* fut observée chez 3 des 4 malades de Mme WEILL-BOUSSON (151) chez un malade de NESBITT et WATKINS (60), dans l'observation I de NAYRAC (62).

- *Des perturbations biologiques* traduisant une atteinte hépatique sont retrouvés avec une grande fréquence :

- . WALDENSTROM (51) signale l'augmentation presque constante de la bilirubinémie, perturbation retrouvée par de nombreux auteurs et dans nos observations I, V, VII et VIII.

- . La rétention de la BSP est souvent augmentée, quoique faiblement.

- . Les tests de floculation ont été perturbés transitoirement chez la malade IV de Mme WEILL-BOUSSON (151). Il en fut de même dans des observations rapportées par DURON (72 - obs. II), De MORSIER (86), GAJDOS (90).

- . Ont été également signalées, une diminution de la prothrombine, du rapport A/G, une augmentation des transaminases G. P. ...

Selon DURON " les perturbations hépatiques sont souvent le fait d'un éthylisme associé ". Nous n'avons pas retrouvé cette notion chez nos malades.

- D'autre part, l'association avec un diabète sucré pseudo-hémochromatosique, très fréquente dans la porphyrie hépatique mixte (BIELICKY et BARMAN - 231),

ne serait pas exceptionnelle dans la porphyrie aiguë (STERLING). BOTHWELL a d'ailleurs noté une hypersidérémie chez 7 de ses 12 malades.

- Rappelons enfin que nos malades V et VIII présentèrent un tableau gravissime d'insuffisance hépatique, mortel chez la première. Existait-il une hépatite infectieuse associée ? La coïncidence n'est pas exclue. S'agissait-il d'une manifestation de la porphyrie elle-même ? On sait en effet que le trouble métabolique fondamental à l'origine des porphyries aiguës intermittentes siège dans le foie.

E - MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES.

La numération globulaire et la formule sanguine peuvent objectiver :

- une *hyperglobulie*. BOULIN et UHRY (232) rappellent que dans deux observations de GUNTHER le chiffre des hématies dépassait 7 millions. HERNANDO (28) a également noté de telles perturbations.

- une *anémie*, considérée comme exceptionnelle. Un certain nombre de nos malades furent cependant anémiques (obs. III, VII et VIII). De même chez un malade de PERRAULT (145) apparut une anémie au milieu de l'évolution; elle persista jusqu'à l'exitus.

- une *hyperleucocytose* inconstante mais habituelle retrouvée chez la plupart de nos malades. Elle dépasse rarement 15.000 éléments avec dans tous les cas une polynucléose souvent supérieure à 75 %.

F - SIGNES GENERAUX.

1 - La fièvre est un signe pratiquement constant.

L'élévation thermique est cependant toujours modérée (38°) avec parfois une poussée à 39° au début de l'accès. Elle retombe rapidement à la normale après l'installation des paralysies et reprend à chaque accident évolutif, émaillant la période de récupération.

2 - L'amaigrissement est souvent intense et rapide pouvant atteindre 10 kg et plus en quelques mois.

L'anorexie, les vomissements et l'amyotrophie sont responsables de cette chute pondérale.

G - LES TROUBLES ENDOCRINIENS

1 - Chez la femme. *l'aménorrhée*, contemporaine des premiers troubles de la poussée, est habituelle. FERRAT-MARTON (58), PUECH (97), MARCHAND et AJURIAGUERRA (82) en relèvent la fréquence. La malade de l'observation I de DURON (72) demeura aménorrhéique pendant 7 mois. NOEL note

qu'il ne s'y associe pas de baisse de la libido.

C'est donc un signe de valeur, mais qui, dans le contexte du syndrome abdominal, peut conduire à des erreurs de diagnostic (rupture de grossesse extra-utérine, tentative d'avortement...).

2 - GAYRAL et ses Collaborateurs (87) ont constaté la fréquence des *fausses couches*. Et "il semble bien que ce soit la crise de porphyrie qui déclenche l'avortement et non l'inverse, contrairement à une opinion classique".

3 - Les signes neurovégétatifs, tachycardie, hypertension ..., associées à l'amaigrissement et à l'asthénie, s'érigent parfois en un véritable *syndrome basedowien*, qui fit longtemps errer le diagnostic chez notre malade V.

L'élévation du métabolisme de base n'est d'ailleurs pas rare. VANNOTTI (22) l'a noté chez 4 de ses malades, De MORSIER (86) et HERNANDO (28) en rapportent chacun un cas.

Des signes d'hyperthyroïdie au cours de la porphyrie aiguë ont été interprétés comme résultant d'une action toxique sur la glande, soit d'une action nerveuse centrale (VANNOTTI - 22).

4 - D'autres perturbations endocriniennes sont retenues par De MORSIER (86) :

- *Des troubles du métabolisme des hydrates de carbone*. La courbe d'hyperglycémie provoquée montrait chez une malade de cet auteur, une tolérance anormalement accrue aux hydrates de carbone.

- *Une participation surrénalienne* se traduisant (chez la même malade) par une élimination urinaire des 17 - cétostéroïdes très basse (2,8 mg/24 h.) et par un test de Thorn négatif, ABRAHAMS, GAVEY et MAC LAGAN (149) ont d'ailleurs invoqué un trouble au niveau de la surrénale dans la genèse des troubles hydro-électrolytiques.

" Ces troubles endocriniens ... semblent mériter des recherches systématiques dans tous les cas de porphyrie aiguë intermittente, et singulièrement au moment de l'apparition du syndrome neurologique " (DE MORSIER).

Chapitre IV

GROUPEMENTS CLINIQUES ET EVOLUTIFS

Il est difficile de décrire les formes cliniques et évolutives d'une maladie chronique, à recrudescence épisodique, et polymorphe dans sa symptomatologie.

Cependant un peu d'ordre peut être mis dans ce domaine à condition de distinguer :

- d'une part, les aspects cliniques et évolutifs des poussées,
- d'autre part, les modalités de l'évolution d'ensemble de la maladie porphyrique.

A - LES POUSSEES AIGUES DE PORPHYRIE.

1 - Formes cliniques.

L'accès aigu de porphyrie se caractérisant d'une façon générale par trois syndromes : abdominal, neurologique et psychiatrique, théoriquement un grand nombre de formes symptomatiques sont possibles, suivant que ces syndromes existent isolés ou associés.

En fait, s'il est classique de décrire des formes monosymptomatiques, la forme la plus fréquente et la plus caractéristique est celle qui associe les différents syndromes étudiés analytiquement dans le chapitre précédent.

a) Les formes monosymptomatiques.

- Les formes abdominales pures (de WALDENSTRÖM).

Habituellement, les premières attaques de la maladie sont faites de ma-

nifestations digestives isolées. Et il faut bien savoir que, pendant longtemps (20 ans dans une observation de BONDUELLE - 59), toute la symptomatologie de la porphyrie aiguë peut se résumer à des douleurs abdominales avec vomissements et constipation. Ces crises abdominales peuvent aussi se répéter à des intervalles plus ou moins espacés allant de quelques jours à plusieurs années (dans une observation rapportée par VANNOTTI, cet intervalle fut de 17 ans - parfois, les accès se succèdent de façon si rapprochée qu'ils créent un véritable état de mal). Dans l'intervalle des crises, le sujet est en parfaite santé. Le nouvel accès a parfois les mêmes caractères que le précédent mais généralement la localisation et le type de la douleur varient.

Remarquons cependant, avec LAPRESLE, qu'il est bien exceptionnel que n'existent pas quelques troubles psychiques ou des émissions d'urines colorées, associés à ces manifestations digestives.

Quant aux formes qui restent purement abdominales pendant toute l'affection, elles sont très rares, la majorité des observations rapportées sous ce titre n'étant, nous l'avons vu, "qu'un moment évolutif" (30) de la maladie. On peut cependant citer comme exemple assez typique le cas observé par CHANDLER, HARRISON et RIMINGTON (234).

- Les formes neurologiques pures sont rarissimes, "si elles existent" (BONDUELLE - 171).

- Les formes psychiques pures.

Les manifestations psychiques de la porphyrie, parfois les premières à apparaître et pouvant alors évoluer plus ou moins longuement de façon autonome, ont permis à WALDENSTRÖM d'isoler ces formes.

La littérature contient ainsi quelques exemples de troubles psychiatriques qui ont été rattachés secondairement lors d'un épisode plus typique, à une porphyrie, ou qui sont apparus isolément chez un porphyrique connu (comme chez un malade de PUECH - 97).

b) Les formes abdomino-neuro-psychiques.

Elles réalisent l'aspect habituel sous lequel se présente la poussée aiguë de porphyrie. Leur fréquence est telle "qu'on peut se demander si les formes purement abdominales ou purement neurologiques ne sont pas dues à l'insuffisance de l'interrogatoire ou de l'examen" (LAPRESLE - 30).

Le schéma le plus caractéristique et sans doute le plus fréquent, de l'accès de porphyrie est celui qui évolue suivant les modalités qu'ont décrites BONDUELLE, BOUYGUES et PUECH (219) sous le nom de *forme polynévritique à évolution cyclique*.

La *période préparalytique* est marquée par l'apparition de troubles digestifs. L'épisode douloureux plus ou moins intense, ne dure habituellement que quelques jours mais la constipation est un symptôme de longue durée.

Les troubles digestifs sont accompagnés d'emblée ou avec un certain retard par les troubles psychiques, variables dans leur intensité.

Ils sont accompagnés aussi par les signes urinaires et les phénomènes généraux.

" C'est entre le 30° et le 40° jour que débutent les paralysies qui, au cours d'une *période d'installation* de cinq à dix jours parviennent à leur développement maximum, réalisant une quadriplégie complète ou se limitant à certains groupes musculaires, atteignant parfois certaines paires craniennes. Le danger est alors dans l'apparition des troubles cardio-respiratoires.

" Si ceux-ci n'apparaissent pas ou n'entraînent pas la mort, après une *période étale*, d'une à quatre semaines, surviendra la période de régression, s'étalant sur plusieurs mois, plus ou moins longue, suivant la profondeur et l'étendue des paralysies. C'est au cours de cette période que s'atténuent les troubles psychiques, digestifs et généraux, l'insomnie, la constipation et l'oligurie étant les plus longs à disparaître. " (BONDUELLE - 171).

Ce sont les manifestations digestives et psychiques qui, procédant par poussées successives, créent cette apparence de variabilité qui est donnée comme caractéristique de l'attaque de porphyrie aiguë. Les troubles psychiques notamment, sont d'une extrême labilité tantôt évoluant parallèlement au syndrome neurologique, tantôt survenant par bouffées explosives de courte durée sur le fond plus lentement évolutif des paralysies.

2 - Durée de la poussée aiguë.

Une fois installée, la durée de l'attaque est extrêmement variable et tous les intermédiaires se voient entre une évolution suraiguë, comme celle du cas II de JORGENSEN et WITH (191) qui réalisa presque une forme foudroyante, et des durées de l'ordre de plusieurs mois (12 dans le cas rapporté par PERRAULT et ses Collaborateurs - 145).

D'une façon générale les attaques ne dépassent pas 6 à 8 mois.

3 - Evolution de la poussée.

La poussée aiguë de porphyrie est régressive "à moins qu'une détermination bulbaire qui fait toute la gravité de la maladie, n'en interrompe le cours" (BONDUELLE - 168).

a) L'épisode abdominal guérit toujours : spontanément, vomissements, constipation, douleurs s'atténuent et disparaissent.

b) Les troubles psychiques, nous y avons longuement insisté, ne survivent pas à la poussée.

c) La plupart des auteurs admettent également la régression complète des paralysies et l'absence de toute séquelle fonctionnelle.

Cette notion paraît beaucoup plus discutable et BONDUELLE s'est appliqué à la réviser récemment (168). Cet auteur rapporte en effet 7 cas chez lesquels il a observé :

- deux fois des séquelles motrices bénignes (obs. I et VI),
- dans un cas des séquelles motrices graves (obs. V), avec séquelles sensitives,
- dans un cas (obs. III), uniquement des séquelles sensitives.

Ces constatations sont confirmées par nos observations puisque chez deux des trois malades qui ont survécu il existe des séquelles motrices, bénignes dans le cas IV mais très graves et pratiquement irréversibles dans le cas VIII.

B - EVOLUTION A LONGUE ECHEANCE.

Elle est impossible à codifier. En effet, "la règle évolutive des manifestations cliniques de la porphyrie aiguë est de procéder par poussées, plus ou moins durables, à symptomatologie plus ou moins bruyante, plus ou moins riche, plus ou moins grave". De toutes, la première poussée est la plus redoutable.

- Les rechutes précoces ne sont pas rares (obs. VIII), survenant au cours même de la période résolutive d'une première attaque, entraînant une nouvelle aggravation des déficits neurologiques ou restant à symptomatologie uniquement digestive ou digestive et psychique.

- Le nombre, comme le rythme des poussées varient considérablement d'un sujet à un autre. Il est des formes à une poussée (nos obs. III et IV) et des cas où le nombre des attaques est impressionnant (6 en deux ans, dans l'observation de DISCOMBE et de DA SILVA (196) - Dans notre observation VIII, quatre attaques se succédèrent dans le même temps).

Quoi qu'il en soit une nouvelle attaque est toujours à craindre, identique à la précédente ou empruntant une symptomatologie différente.

" D'une façon générale, les poussées à forme digestive sont multiples, fréquentes, alors que les poussées à forme neurologique - beaucoup plus longues et réglant seules le pronostic vital - sont beaucoup plus rares ".

- " La durée totale de la maladie est une notion qui n'a guère de signification dans cette affection où existe en permanence un trouble dysmétabolique, susceptible de se révéler à tout moment, spontanément ou à la suite d'un facteur déclenchant, mais dont il est impossible de préciser la date d'apparition. La seule notion qui peut donc être obtenue avec une certaine précision est la longueur de l'évolution clinique dans les formes mortelles " (LAPRESLE - 30).

Ainsi, la durée clinique de la maladie varie de la longueur d'une poussée à des dizaines d'années.

- Pronostic vital.

Il est classiquement catastrophique. En effet, la plupart des travaux éva-

lue la mortalité entre 50 et 60 %, chiffres malheureusement confirmés par nos observations.

La mortalité dès la première attaque à forme neurologique est indiquée comme considérable, la plupart des statistiques consultées ne préjugant pas du pronostic lointain et des récidives.

Certains auteurs ont cependant des statistiques très favorables comme BONDUELLE (168) qui sur 7 malades n'a eu qu'un mort, constatation faite avec un recul de 7 ans.

Mises à part les rares formes avec insuffisance rénale ou hépatique, ce sont les formes neurologiques qui par l'éventualité de troubles cardio-respiratoires représentent le danger évolutif majeur.

Actuellement, les méthodes de respiration assistée semblent devoir transformer le pronostic et permettre un plus grand pourcentage de survies (notre cas VIII en est un exemple typique), l'atteinte bulbaire étant cependant au-dessus de toute ressource thérapeutique.

Chapitre V

DIAGNOSTIC

I - DIAGNOSTIC POSITIF

Il représente le problème fondamental. Comme le dit fort bien NESBITT (55), "the diagnosis of acute porphyria will be made only if it is borne in mind". Mais à cette condition il peut presque être fait CLINIQUEMENT pour qui connaît le syndrome si hautement évocateur de la porphyrie aiguë intermittente : crises douloureuses abdominales avec vomissements et constipation, émission d'urines rouges ou noires, paralysies des membres de type périphérique, troubles psychiques souvent associés.

Nous voulons cependant insister sur un élément essentiel du diagnostic clinique, l'analyse minutieuse des *antécédents* de ces malades :

- Antécédents *familiaux*, qui pourront faire retenir des symptômes porphyriques chez le père, la mère surtout, les collatéraux ou les descendants.

- Antécédents personnels qui feront souvent ressortir la préexistence :

. d'épisodes douloureux abdominaux avec vomissements et constipation. Ces crises ont pu d'ailleurs motiver une ou plusieurs interventions chirurgicales qui ne les auront pas modifiées, les troubles s'étant spontanément amendés ultérieurement, avec parfois une exacerbation post-opératoire.

. de troubles neurologiques guéris sans séquelles.

. de troubles du comportement évoluant par bouffées et disparus eux aussi sans laisser de traces.

. d'une coloration anormale des urines, coloration qui a pu persister quelques jours, pour disparaître et éventuellement réapparaître à plusieurs reprises.

Dans tous les cas, le diagnostic de certitude ne peut cependant être porté qu'après l'EXAMEN BIOCHIMIQUE DES URINES*.

Il n'est pas dans notre intention de détailler toutes les techniques de laboratoire que l'on trouvera amplement exposées dans de nombreux ouvrages et en particulier dans la récente thèse de BOUCHERAT (33) inspirée par le Professeur Agrégé MALLEIN. Nous voudrions cependant insister sur le critère biochimique nécessaire et indispensable pour affirmer le diagnostic de porphyrie aiguë intermittente ; *la recherche et le dosage du porphobilinogène, dont la présence en quantité notable dans les urines est pathognomonique de l'affection.*

En pratique courante il est nécessaire de disposer pour cette étape capitale du diagnostic biochimique d'une méthode pouvant être mise en oeuvre dès la première consultation dans un laboratoire d'analyses médicales non spécialisé ou même dans une officine pharmaceutique. Il a donc été choisi un test rapide, sûr, simple et peu onéreux, celui de WATSON et SCHWARTZ. Bien entendu, en cas de réaction positive, le malade sera dirigé vers un centre hospitalier dont le laboratoire sera équipé pour effectuer des investigations plus poussées.

Nous envisagerons :

- d'abord, le diagnostic biochimique en période aiguë de la maladie,
- ensuite, le diagnostic biochimique en période intercritique et dans la porphyrie latente.

A - EN PERIODE DE CRISE AIGUE.

Avant de pratiquer la recherche chimique du PBG, un examen préliminaire des urines appréciant leur couleur et leur fluorescence sous l'action de la lumière de Wood peut permettre de soupçonner la maladie.

1) Couleur des urines.

Nous avons déjà insisté sur le fait que le simple examen du bocal d'urine est un geste fondamental. Mais la coloration rouge des urines, si elle est très évocatrice, ne saurait suffire au diagnostic, et cela pour deux raisons. Il est, d'une part, d'autres causes de coloration des urines, sur lesquelles nous reviendrons. D'autre part, les urines des porphyriques peuvent être claires à l'émission, le PBG ne s'étant pas encore transformé en uroporphyrine dans la

(*) - Ce travail a été effectué en collaboration avec le Pharmacien Capitaine C. PARADO et le Pharmacien Lieutenant P. MONNIER, au Laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Militaire d'Instruction DESGENETTES (Pharmacien Colonel B. DREVON, Chef de Service.)

vessie. C'est pour cette raison qu'il est recommandé de porter l'urine acidifiée à pH 3-4 par de l'acide chlorhydrique, au bain marie bouillant pendant 15 minutes. Elle prend alors la couleur rouge porto ou brune, dont l'intensité dépend de la concentration initiale en précurseur.

2) Examen en lumière de Wood.

Normalement, sous l'influence de la lumière de Wood, les urines émettent une fluorescence propre vert brunâtre plus ou moins intense. Celle donnée par des urines contenant des porphyrines est rouge.

Dans le cas d'une porphyrie aiguë, cette fluorescence peut-être faible par suite de la petite quantité de porphyrines, ou encore elle peut être masquée par celles des pigments parasites.

Pour exalter cette fluorescence, il faut transformer le PBG en uroporphyrine comme il est dit plus haut.

Si la fluorescence n'est cependant pas plus intense, on peut alors ajouter à l'urine quelques pincées de talc ou quelques millilitres d'alcool amylique. Après agitation et centrifugation, le talc ou l'alcool amylique présenteront une fluorescence plus nette dans le cas d'un accès de porphyrie à minima.

3) Recherche et dosage du PBG.

C'est en 1931 que SACHS observa dans les urines d'un patient atteint de porphyrie aiguë une réaction positive avec le réactif d'EHRlich. Le composé qui la donnait n'était pas de l'urobilinogène, mais une substance organique qui s'avéra par la suite être présente dans toutes les urines de malades atteints de porphyrie aiguë : elle fut nommée "porphobilinogène" par WALDESTROM.

Le réactif d'EHRlich, à base de paradiméthylaminobenzaldéhyde, réagit avec le PBG en donnant un complexe de coloration rouge cerise, non extractible par le chloroforme et le butanol.

Cette réaction n'est pas spécifique du PBG, elle est aussi donnée par d'autres pigments urinaires, l'urobilinogène en particulier. Les mélanogènes, le rouge de méthyle peuvent aussi fausser la réaction en donnant un faux positif, tandis que les dérivés indoliques, la cystéine et la thiourée inhibent la réaction (33).

Ces causes d'erreur ont été étudiées par WATSON et Coll. (239) qui ont modifié le test primitif de WATSON et SCHWARTZ (240-241) en vue de les éliminer.

Cette modification a permis à TOWNSEND de ne trouver aucun test faussement positif dans 1.000 échantillons d'urines de malades d'un grand Hôpital.

Par ailleurs, nous avons effectué plus de 200 recherches de PBG selon cette méthode, sur des urines de sujets normaux sans trouver une seule réaction positive. Par contre le même test, pratiqué sur les urines d'un malade d'atteint de porphyrie aiguë s'est révélé nettement positif (242).

L'action de divers médicaments ou composés chimiques, ingérés ou ajoutés à des urines normales (pyridium, tryptophane, thiourée, dichlorophénol, indophénol, indol, hexobarbital sodique, cystéine), ou le comportement d'urines

contenant 20 milligrammes de 5 H.I.A. par litre, ont été étudiés. Seule la thiourée a donné une réaction faiblement positive à la concentration de 2 grammes par litre.

a - Technique de recherche du porphobilinogène selon WATSON et SCHWARTZ (modifiée)

- *Recueil des urines* : le test doit s'effectuer sur des urines fraîchement émises. En effet, la stagnation de celles-ci soit dans la vessie, soit dans des bocaux de recueillement peut conduire, nous l'avons vu, à la transformation du PBG en uroporphyrine avec, comme corollaire, la négativation de la réaction.

Les urines sont donc recueillies dans un bocal entouré de papier noir et la recherche de PBG doit être faite aussi vite que possible. Cependant, si cette recherche ne peut être effectuée rapidement, il y a lieu d'alcaliniser les urines à pH 7-8 avec du carbonate de sodium et de les conserver à l'obscurité au réfrigérateur (+ 4° C).

- *Réactifs.*

R₁ : Réactif d'EHRlich modifié :

Paradiméthylaminobenzaldéhyde	0,7 g
Acide chlorhydrique concentré	150 ml
Eau distillée	100 ml

Ne préparer ce réactif qu'avec du paradiméthylaminobenzaldéhyde blanc ou légèrement coloré; l'écartier s'il est rouge ou brun.

1	
R ₂	Solution saturée d'acétate de sodium
R ₃	Chloroforme
R ₄	Butanol normal

- *Mode opératoire.*

Dans un tube à essais, placer :

2 ml d'urine,
2 ml de réactif R₁,

Agiter vigoureusement pendant 30 secondes puis ajouter :

4 ml de réactif R₂,

Agiter vigoureusement et ajouter :

5 ml de réactif R₃

Agiter vigoureusement pendant 30 secondes et laisser décanter ou cen-

trifuger le mélange.

La phase chloroformique sous-jacente entraîne la majeure partie des complexes rouges autres que celui dû au PBG. Si la phase aqueuse surnageante est incolore, l'examen est négatif.

Si cette phase est colorée en rose violet, il faut continuer le test par une extraction butanolique : à 3 ml de phase aqueuse, ajouter 1,5 ml de réactif $R_{4.1}$. Agiter vigoureusement pendant 30 secondes. Laisser décanter ou centrifuger.

Si la phase aqueuse (sous-jacente cette fois) conserve sa coloration rose-violet, la recherche est positive.

- *Remarques :*

1) WATSON et SCHWARTZ ont proposé de faire à chaque test un contrôle avec l'acide chlorhydrique à 22 % pour éliminer les colorations parasites que donnent certains composés comme les mélanogènes avec l'HCl du réactif d'EHRlich.

2) La sensibilité de ce test est telle qu'elle permet de mettre en évidence des quantités anormales de PBG; *les urines contenant des quantités normales de PBG donnent une réaction négative.*

b - Dosage du PBG *

On peut utiliser la coloration rouge du complexe PBG - EHRlich pour doser photométriquement ce précurseur dans les urines. Cependant cette méthode n'est pas très précise, aussi mieux vaut-il se servir de la *technique préconisée par MAUZERALL et GRANICK* qui permet de doser en même temps un autre précurseur des porphyrines : l'acide δ aminolévulinique.

- PBG : les urines fraîches amenées à pH entre 4 et 7 sont passées sur des résines (DOWEX 2 x 8), qui retiennent le PBG. Ce dernier est ensuite élué au moyen d'acide acétique. L'addition de réactif d'EHRlich fait apparaître une coloration rouge dont l'intensité est évaluée par spectrophotométrie.

- AAL : l'effluent et les eaux de lavages des résines, sont passés sur des nouvelles résines (DOWEX 50-8) qui retiennent l'AAL. Celui-ci est élué au moyen d'acétate de sodium et transformé par l'acétylacétone en dérivé pyrrolique, qui agit avec le réactif d'EHRlich, comme le PEG. Le complexe rouge est évalué de la même façon.

4) Dosage des porphyrines **

Lorsque les urines contiennent du PBG en quantité supérieure à la normale,

(*) - Pour de plus amples détails techniques, se reporter à la thèse de BOUCHERAT (33).

(**) - Pour de plus amples détails voir RODIER et MALLEIN (243)

il est nécessaire de procéder au dosage des porphyrines et à l'identification du type auquel elles appartiennent. Il faut généralement s'adresser à un Laboratoire hospitalier nettement spécialisé pour ces investigations.

Les analyses se font sur des urines de 24 heures recueillies sur un cristal de thymol et conservées à l'obscurité.

Les méthodes de dosage généralement employées sont fondées sur l'extraction sélective des porphyrines au moyen de solvants organiques appropriés :

- coproporphyrines : éther sulfurique, selon la méthode de FISCHER, modifiée par HARLEY et MALANGEAU.
- uroporphyrines : cyclohexanone-éther de pétrole, selon la méthode de DRESEL, RIMINGTON et TOOTH.

Le dosage de ces uroporphyrines préformées est terminé par une lecture spectrophotométrique à plusieurs longueurs d'onde.

Pour connaître la valeur des uroporphyrines "en puissance" qui proviennent de la transformation ultérieure du PBG, il faut activer celle-ci par chauffage en milieu acide à l'obscurité. Leur dosage est identique à celui des uroporphyrines préformées.

D'autres techniques de dosage existent, elles utilisent l'absorption des porphyrines sur un précipité (phosphate de calcium, talc...), la fluorimétrie...

Identification du type des porphyrines.

Il est important de savoir à quel type (I ou III) appartiennent les porphyrines dosées. Cette identification est effectuée soit sur leur forme libre, soit sur leur forme estérifiée au moyen du méthanol ou du diazométhane.

La chromatographie sur papier est largement utilisée avec les lutidines comme solvant de migration.

La chromatographie sur colonne, l'électrophorèse et la distribution à contre courant sont aussi employées.

Dans le cas des porphyrines estérifiées, on peut avoir recours à la cristallisation des esters méthyliques et à la détermination de leur point de fusion.

- Remarques :

1) Dans la porphyrie aiguë intermittente, une coproporphyrinurie élevée peut être notée en même temps que l'uroporphyrinurie et la caractéristique porphobilinogénurie (97 - 123 - 197). Exceptionnellement, les urines ont même pu renfermer un taux de coproporphyrines supérieur à celui des uroporphyrines (90).

2) Il faut bien connaître le caractère fugace de l'élimination urinaire des porphyrines, comme l'ont observé, en particulier, BOUDIN et PEPIN (69).

5) Recherches, évaluation quantitative et identification des porphyrines et de leurs précurseurs dans les milieux biologiques autres que l'urine.

Les fèces, le plasma, les globules rouges, la bile contiennent des por-

phyrines et même leurs précurseurs. Les méthodes employées sont analogues, à quelques modifications près à celles utilisées pour les urines.

B - EN PERIODE INTERCRITIQUE ET DANS LA PORPHYRIE LATENTE.

RICHARDS et SCOTT (245) ont constaté que chez les malades atteints de porphyrie aiguë, l'ingestion de glycine, acide aminé nécessaire à la synthèse des porphyrines, provoque une augmentation de l'excrétion du PBG en dehors des périodes aiguës de la maladie.

Un test de charge au glycoColle, expérimenté récemment par CASTAIGNE et Coll. (244), peut donc être proposé dans 3 conditions, au cours de la maladie porphyrique :

- en phase intercritique lorsque les taux des précurseurs et d'uroporphyrine urinaires sont normaux. Il vient alors démontrer chez ces malades " la permanence du trouble biologique, témoin de la tare génétique " (244);
- en phase aiguë, dans les rares cas où la confirmation biologique n'est pas obtenue (244);
- enfin et surtout dans les formes *latentes* de l'affection, lorsque les recherches et dosages indiqués plus haut sont négatifs. Ce test permettrait alors de dépister dans la famille du malade des porteurs apparemment sains de la tare génétique.

Le test pratiqué chez des sujets sains, est négatif. A l'heure actuelle, il a été effectué dans un nombre restreint de cas et "on peut se demander s'il est permis d'affirmer le diagnostic de porphyrie aiguë intermittente sur ses seuls résultats" (244).

Quoi qu'il en soit, CASTAIGNE et ses Collaborateurs soulignent la parfaite innocuité de cette surcharge artificielle en glycoColle tant chez les porphyriques que chez les sujets sains. Aussi, bien que n'en ayant qu'une expérience, nous pensons utile de donner ici la technique de ce test.

Le malade est soumis à un régime diététique normal, pauvre en protides, le jour de l'épreuve.

La réalisation du test lui-même est résumée dans le tableau suivant page 150.

Heure de recueil des urines	Ingestion de :		Prélèvements	Recherche du porphobilinogène
	Glycine	Eau		
8 h.		500 ml	Urines des 24 h. (veille de l'épreuve) Echantillon n° 1	0
9 h.		100 ml	" 2	0
10 h.	25 g	100 ml	" 3	0
11 h.		100 ml	" 4	0
12 h.		100 ml	" 5	0
13 h.		100 ml	" 6	0
14 h.	25 g	100 ml	" 7	+
15 h.		100 ml	" 8	÷
16 h.		100 ml	" 9	+
17 h.		100 ml	" 10	+
18 h.			" 11	+
8 h. le lende- main			Urines de 14 h. Echantillon 12	+

TABLEAU V

Test de charge à la glycine (d'après CASTAIGNE - 244)

Le PBG est recherché dans les divers échantillons d'urine selon la méthode de WATSON et SCHWARTZ. Théoriquement, dans les cas positifs, le PBG commence à apparaître dans l'échantillon 7.

II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

" Il ne soulève guère de difficultés devant une forme complète associant syndrome digestif, manifestations neuropsychiatriques et urine foncée. Que s'y ajoute une pigmentation cutanée et la notion d'une évolution par poussées, le diagnostic devient alors évident, à cette seule condition bien entendu, qu'on sache y penser ". (LAPRESLE - 30)

Il est au contraire extrêmement difficile dans les formes monosymptomatiques. Nous n'en voulons pour preuve que le malade de BOUDIN et PEPIN (69), considéré comme atteint d'une affection digestive par les gastro-entérologues et chez lequel les psychiatres affirmèrent le diagnostic de délirium tremens lors de l'épisode psychiatrique. Aussi étudierons-nous successivement :

- le diagnostic des troubles digestifs,
- le diagnostic des manifestations neurologiques,
- le diagnostic des troubles mentaux,
- le diagnostic des urines foncées.

A - *DIAGNOSTIC DES TROUBLES DIGESTIFS.*

Il est sans doute celui qui pose les problèmes les plus difficiles à résoudre notamment au début de l'accès aigu lorsqu'il est seul présent. Tous les diagnostics ont été évoqués devant le syndrome abdominal de la porphyrie aiguë, qu'il s'agisse d'affections médicales ou plus souvent chirurgicales.

1 - Le syndrome abdominal peut simuler un certain nombre d'affections médicales :

- une crise de colique hépatique ou néphrétique, d'autant que les urines sont colorées.
- une crise douloureuse au cours d'une maladie d'Addison, en raison de la pigmentation.
- une crise solaire de Basedow, en raison de certains signes neurovégétatifs des porphyries.
- plus rarement :

- . une poussée ulcéreuse assez bien simulée chez un malade de MAZINGARBE et JACQUELIN (155),
- . une crise gastrique du tabès,
- . une colique de plomb,
- . une aortite abdominale,
- . un purpura aigu abdominal,
- . le syndrome abdominal aigu de la péri-artérite noueuse, de certaines épilepsies et enfin de certaines maladies exceptionnelles comme l'hyperlipémie essentielle et la maladie périodique du littoral méditerranéen.

Signalons encore que la constipation de la porphyrie aiguë peut poser un difficile problème de diagnostic avec celui d'une constipation chronique avec hyperporphyrinurie (246).

2 - Un certain nombre de malades se présentent avec un syndrome abdominal pseudo-chirurgical.

Les porphyriques qui ont été opérés à tort, devant un doute très légitime, ne se comptent plus : sur 69 cas, revus par MARKOVITZ (46), 32 ont été opérés au total 48 fois; WATSON (106) signale un cas avec 10 laparotomies; JACQUELIN (167), dans sa thèse rapporte 18 cas de "formes pseudo-chirurgicales" de porphyrie aiguë parmi lesquels le diagnostic a été fait 12 fois après l'intervention.

C'est dire qu'il faut savoir reconnaître devant le tableau abdominal de la porphyrie aiguë les éléments déséquilibrés qui ne répondent pas aux ventres chirurgicaux classiques :

- absence de signes objectifs,
- majoration anormale du malade qui est en général angoissé, agité, d'une extrême nervosité,
- contraste entre les signes fonctionnels apparemment graves et l'état général relativement bien conservé,
- variabilité de la localisation douloureuse soit au cours d'une même crise, soit au cours des crises antérieures.

Il faut admettre néanmoins qu'il s'agit là de nuances qui n'entrent guère en balance avec les dangers d'une abstention en cas d'atteinte abdominale réelle, d'ailleurs possible chez les porphyriques (106-69).

En fait, comme le souligne BOULE dans sa thèse (247), devant le trépied, douleurs, vomissements, constipation, on est amené à discuter essentiellement 3 affections :

- l'occlusion
- la pancréatite
- l'appendicite

a) Le diagnostic d'iléus intestinal est certainement un des plus fréquents qui soit porté (235 - 163 - 155 - 158).

- soit diagnostic d'occlusion aiguë du grêle, l'arrêt absolu des matières et des gaz n'étant pas exceptionnel (155) et un météorisme abdominal pouvant être au premier rang des symptômes (163),

- soit diagnostic d'une sub-occlusion ou d'une occlusion à évolution subaiguë évoquant le diagnostic de lésion colique (4 observations de MAZINGARBE et JACQUELIN - 155).

b) Le diagnostic de pancréatite aiguë peut aussi être évoqué si, à l'ex-

trême violence et à la localisation épigastrique de la douleur s'associent :

- un certain état de choc,
- parfois des signes objectifs : défense de la région sus-ombilicale (155), augmentation de l'amylasémie (155 - 158).

c) Il est très souvent difficile de trancher avec une appendicite aiguë (158 - 30 - 155 - 196 - 175) lorsque la douleur est électivement localisée dans la fosse iliaque droite avec parfois une défense plus ou moins évidente; le léger mouvement fébrile, la leucocytose avec polynucléose, la tachycardie emportant trop rapidement la conviction.

d) Rarement enfin, le syndrome abdominal de la porphyrie aiguë a pu en imposer pour :

- une perforation d'ulcus;
- une affection génitale chez la femme (torsion de kyste de l'ovaire, grossesse extra-utérine...) d'autant que les perturbations menstruelles sont fréquentes;
- un infarctus mésentérique; il faut noter à ce propos que KERGIN a trouvé à l'intervention chez une de ses malades opérée avec ce diagnostic un collapsus spasmodique complet de l'extrémité distale des vaisseaux mésentériques supérieurs;
- des péritonites diverses, et en particulier bacillaire...

B - DIAGNOSTIC DES FORMES NEUROLOGIQUES.

- Les paralysies installées, le diagnostic se pose avec toutes les *polynévrites toxiques ou infectieuses* : alcoolique, saturnine, arsénicale, aurique, diphtérique même, en cas d'atteinte du voile. C'est surtout avec la polynévrite saturnine, étant donné la précession de crises douloureuses abdominales et la singulière ressemblance dans les deux affections de l'atteinte prédominante des extenseurs de la main et des doigts que pourra se poser cliniquement le diagnostic.

- Un tableau fébrile, l'absence de troubles sensitifs objectifs pourra faire discuter une *poliomyélite*, ou une névrauxite à virus étant donné la dispersion des signes neurologiques, les troubles psychiques et la possibilité de crises convulsives.

- Des paralysies extenso-progressives avec atteinte respiratoire, atteinte du facial, paresthésies réalisent un tableau très voisin de la *polyradiculonévrite* de Guillain et Barré; l'absence habituelle de troubles de la sensibilité profonde et de dissociation albumino-cytologique distinguent la porphyrie aiguë mais il est, on l'a vu, des exceptions.

- Les formes localisées sont à distinguer d'une *radiculite* cervicale ou

lombo-sacrée.

- Dans les formes multinévritiques, c'est le diagnostic de toutes les multinévrites : non seulement celui de la périartérite noueuse et du diabète, mais encore de la maladie de Besnier - Boeck - Schaumann, de certaines hémopathies, des dysglobulinémies (macro et cryoglobulinémies).

C - DIAGNOSTIC DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES.

Qu'il s'agisse de formes psychiatriques pures ou qu'il s'agisse des manifestations de la période préparalytique, le diagnostic est extrêmement difficile et la littérature contient de nombreux exemples de porphyrie qui, avant de faire leur preuve, évoluent sous des étiquettes psychiatriques variées.

- Un des écueils diagnostiques les plus fréquents, en raison du comportement général du malade et de la variabilité des symptômes, est celui de *troubles névropathiques* et d'*hystérie*. Ce fait est bien connu des médecins suédois exerçant dans les régions où la porphyrie est fréquente, comme le montre cette boutade de l'un d'entre eux faite à WALDENSTROM : " dans ma paroisse, un hystérique typique qui meurt de paralysie respiratoire, est une porphyrie méconnue ".

- Dans d'autres cas, l'aspect du malade a pu évoquer nous y avons insisté :

- . une psychose polynévritique,
- . un délire alcoolique,
- . une psychose maniaco-dépressive,
- . une paralysie générale,
- . un début de schizophrénie: " si le malade devient très émotif, irritable, on pense à un état névrotique, s'il présente de la confusion, de la désorientation, on pense à une schizophrénie " (CROSS - 201),
- . voire une psychose puerpérale, lorsque les troubles psychiques surviennent après un accouchement...

D - DIAGNOSTIC DES URINES FONCEES.

La constatation d'urines rouges ou foncées devra faire éliminer d'autres causes d'hypercoloration.

- Il conviendra tout d'abord de faire préciser au malade qu'il n'a pas absorbé de médicaments qui colorent en rouge ou en noir les urines : rhubarbe, semen contra, salol, thymol, phénol, pyridium, rouge de méthyle, laxatifs à base de phénolphtaléine...

- Le laboratoire éliminera:
 - . la présence de sang ou de pigments biliaires,
 - . une hémoglobinurie,

- . une alcaptonurie,

- . une mélanurie,

- . ou encore cette curieuse affection, rarissime chez l'homme, qu'est la myoglobinurie paroxystique (par ses accès intermittents d'impotence musculaire douloureuse, l'émission d'urines rouges ou brunes, elle pourrait d'ailleurs cliniquement donner le change avec un accès de porphyrie mais les examens de laboratoire permettent le diagnostic).

En résumé, les examens biochimiques des urines permettront d'affirmer la porphyrie aiguë intermittente que l'histoire clinique, dans la règle des plus évocatrices, aura permis d'évoquer. On devra, une fois le diagnostic posé, rechercher chez les membres de la famille l'existence de formes latentes, de particulière importance pour les conseils à donner sur le danger de certains médicaments.

Chapitre VI

ANATOMIE - PATHOLOGIQUE

En 1937, WALDENSTROM écrivait: " la porphyrie aiguë est à considérer comme une maladie fonctionnelle typique et de ce fait, aucune modification spécifique organique n'a, jusqu'à aujourd'hui, été trouvée à l'autopsie ".

Bien que l'étude anatomo-pathologique de la porphyrie aiguë intermittente soit assez décevante, des lésions ont été mentionnées depuis par de nombreux auteurs, dont WALDENSTROM lui-même. Les études anatomiques de ces dix dernières années, parmi lesquelles il faut mettre en exergue celles de WATSON, SCHWARTZ et SCHMID (248), celle de TEN EYCK, MARTIN et KERNOHAN (249), celle de LAPRESLE (1), offrent des documents solides de grand intérêt corroborant d'ailleurs les résultats primitivement acquis, mais apportant aux faits positifs, le poids de l'argument statistique.

D'une manière générale, il est certain qu'il n'existe aucune lésion spécifique de la porphyrie aiguë; par ailleurs, tout le monde signale la possibilité d'examen entièrement négatif.

Nous envisagerons successivement les lésions observées :

- au niveau des différents viscères,
- au niveau du système nerveux.

A - LES LÉSIONS VISCÉRALES .

1 - Le foie.

L'intérêt de son étude anatomique n'a fait que croître à la suite des hypothèses de WATSON sur la porphyrinogenèse hépatique.

La plupart des auteurs qui ont examiné ce viscère (12 - 14 - 88 - 162 - 82 - 208) ont constaté d'importantes lésions : cytolysse des cellules hépatiques, dégénérescence graisseuse, gonflement des cellules de Kupffer, surcharge pigmentaire (notée par le Docteur FEROLDI chez notre malade II et par le Docteur VAUZELLE dans notre observation VI).

" Le fait saillant est la surcharge pigmentaire des cellules hépatiques. Cette surcharge s'observe aussi bien dans les régions centrales que dans les régions périphériques des lobules; elle est constituée par des granules dont la dimension varie de 0,5 à 5 μ , de forme arrondie ou irrégulière, de couleur brune ou brun-noir.

" Les réactions histo-chimiques montrent que ces granules pigmentaires sont de deux catégories : les unes, qui donnent facilement la réaction du bleu de Prusse, sont constituées par de l'hémossidéline ou pigment ocre; les autres, qui ne donnent pas la réaction du fer, sont solubles dans les solutions alcalines diluées ainsi que dans le sulfure d'ammonium et dans l'alcool sulfurique à 1/100 ". (VERNE, cité d'après LAPRESLE - 30).

Chez notre malade VI, décédée dans un grand tableau d'insuffisance hépatique, le Docteur VAUZELLE signale, outre des lésions d'ictère grave d'origine infectieuse: "... La seule anomalie curieuse et difficilement explicable est la présence sur l'ensemble de la préparation d'assez nombreux néocanalicules biliaires, dont certains paraissent situés en plein parenchyme, à distance des espaces-portes. La structure très orthoplasique de ces formations et l'absence de toute atypie suspecte permettent d'éliminer formellement un processus néoplasique de type collangioïme ...".

2 - La rate.

On retrouve fréquemment, et il convient d'insister là encore sur l'apparente unité des lésions porphyriques :

- des phénomènes de stase (notre observation VI),
- une hémossidérose,
- des modifications réticulaires, ainsi que l'ont signalé de nombreux auteurs mentionnés par LAPRESLE (208 - 88 - 12 - 82 - 173).

3 - Reins.

Les résultats de l'examen microscopique, réalisé après biopsie rénale par RUBINO (212) confirment les altérations rénales signalées par de nombreux auteurs.

- Au niveau des glomérules, pas de lésions morphologiquement décelables au microscope optique et en particulier pas de phénomènes inflammatoires qui expliqueraient la diminution du processus de filtration.

Signalons cependant que DENNY-BROWN et SCIARRA (173) ont constaté des nécroses glomérulaires qu'ils attribuent à l'ischémie.

- Au niveau des tubules, quelques rares cellules se présentaient avec un cytoplasme contenant des granules de pigment.

- Les altérations vasculaires, fréquemment signalées, étaient absentes. L'atteinte rénale du malade de PRUNTY (208) avait un substratum anatomique

représenté par une artériolite oblitérante des vaisseaux des reins.

- Pas de lésions interstitielles, retenues cependant avec une relative fréquence par LAPRESLE .

4 - Le coeur.

Il a été rarement examiné.

On a noté : de l'atrophie (ZORN -88), nécrose à la pointe avec tuméfaction trouble des fibres musculaires (VAN BOGAERT - 250), quelques infiltrats interstitiels et quelques fibres lésées (PALMER - 182).

Récemment, SAINT et ses collaborateurs (251), font état, à propos d'un cas, de lésions histologiques assez diffuses, à type de dégénérescence des fibres musculaires myocardiques qui présentent une perte de la striation avec des altérations des noyaux, par endroits absents.

5 - Le muscle.

A été également peu examiné. On a parfois rencontré un tissu pâle, de consistance molle; des infiltrats peu importants à lympho et plasmocytes; une atteinte de la striation, sans dégénérescence complète (BAKER et WATSON - 185); des images de dégénérescence assez marquée (HARE et WILMORE - 176); une tuméfaction trouble sans prolifération des noyaux.

On retrouve donc des lésions dégénératives mais qui n'ont rien de spécifique et orientent le plus souvent vers un processus neurogène.

6 - Le poumon.

" Il est le siège habituel de lésions terminales qui ont peu d'intérêt " (30).

7 - Les glandes endocrines.

Le pancréas.

Les cas rapportés sont rares mais les lésions observées paraissent moins fortuites que celles mentionnées à propos des autres glandes.

En effet, des anomalies des îlots de Langerhans sont notées par ZORN (88); une diminution de leur nombre par PALMER (182). Des zones de nécrose et d'hémorragie avec présence de pigments et destruction partielle des îlots de Langerhans ont été décrites par MARCHAND et AJURIAGUERRA.

Les glandes surrénales.

Peu de lésions ont été signalées hormis une hyperhémie de la médullaire (EICHLER - 144) et une sclérose unilatérale (MARCHAND et AJURIAGUERRA (82).

PRUNTY a fait un relevé autopsique d'une hypertrophie cortico-surrénale.

Chez notre malade II, le Docteur FEROLDI a noté des petites formations adénomateuses claires dans la corticale et dans l'ensemble, une surcharge graisseuse des cellules de la couche spongieuse.

Le *corps thyroïde* était en état d'hyperfonctionnement dans l'observation

de MARCHAND et AJURIAGUERRA.

L'hypophyse.

ZORN (88) note une tendance éosinophylique; MARCHAND et AJURIAGUERRA " une congestion intense portant sur tout le lobe antérieur ".

Les ovaires.

VERNE mentionne la présence de dépôts pigmentaires.

Bien entendu, comme le signale LAPRESLE, " ces altérations endocriniennes sont à mettre en parallèle avec certaines manifestations cliniques, mais peuvent aussi n'être que des coïncidences ".

On peut donc conclure à l'issue de cette étude, qu'il existe fréquemment des atteintes dégénératives viscérales multiples, avec une nette prédilection pour le foie, mais d'intensité variable et peu spécifique.

Plus intéressantes, en raison de leur intérêt pathogénique éventuel, sont les *atteintes vasculaires viscérales*, intéressant surtout les petites artérioles et les capillaires. Quelques très rares observations ont même pu faire état de lésions de périartérite noueuse associée (ERLANDSSON et LUNDQVIST - 252) mais elles restent jusqu'à présent trop exceptionnelles pour que l'éventualité d'une coïncidence ne soit pas exclue.

B - NEUROPATHOLOGIE DE LA PORPHYRIE AIGUE.

Nous rapportons ici les notions exposées par LAPRESLE dans une récente publication (1).

" Les lésions du système nerveux observées dans la porphyrie aiguë intermittente ne sont ni absolument constantes, ni spécifiques. Elles présentent cependant, dans les cas où on les retrouve, des caractères topographiques et morphologiques assez particuliers qui ont permis de préciser, en partie du moins, le lieu d'attaque des lésions. . .

" La synthèse des constatations (faites par les anatomo-pathologistes) fait apparaître un certain nombre de types lésionnels, qui ne sont pas spécifiques de la porphyrie aiguë intermittente, mais dont le groupement est assez habituel à cette maladie.

"a) L'altération la plus constante intéresse le *nerf périphérique*, plus peut-être les gaines myéliniques que le cylindraxe, mais ce dernier est sûrement lésé : en témoignent d'abord, dans un certain nombre de cas, la constatation d'altérations à ce niveau, mais qui sont limitées et disséminées de sorte que le plan de coupe peut ne pas les intéresser, ensuite le retentissement éventuel

de cette atteinte, aussi bien sur la plaque motrice et le muscle que sur la corne antérieure de la moelle où les lésions neuronales observées relèvent très vraisemblablement de ce mécanisme.

" b) La deuxième lésion la plus fréquemment observée intéresse en effet les neurones des *cornes antérieures de la moelle*. Elle présente un aspect bien spécial, connu depuis longtemps et en particulier depuis la remarquable étude anatomique de Jean LHERMITTE avec COURCOUX et BOULANGER-PILLET dans la Presse Médicale du 11 décembre 1929 : il s'agit d'une ballonnisation du corps cellulaire avec chromatolyse centrale et latéralisation du noyau. Cet aspect est bien classique en neuropathologie où il traduit habituellement la réaction du corps cellulaire à l'interruption axonale; c'est pourquoi la plupart des auteurs admettent, et c'est également notre avis, que cette lésion des cornes antérieures de la moelle est réactionnelle à l'atteinte du système nerveux périphérique. D'aucuns la considèrent comme d'origine toxique ou métabolique, mais dans cette perspective il serait singulier que cette altération soit limitée aux cellules des cornes antérieures de la moelle, celles des cornes postérieures n'étant pratiquement jamais touchées; par surcroît cet aspect morphologique est tout à fait différent de l'aspect de maladie grave, de la cytolyse aiguë que l'on peut rencontrer à tous les étages du système nerveux central dans la porphyrie.

" c) En effet, dans de multiples cas de porphyrie on a signalé dans le *cortex, les noyaux gris, le cervelet*, sans aucune systématisation, des lésions neuronales non spécifiques, se présentant comme une cytolyse d'intensité variable, avec une disparition plus ou moins complète du corps cellulaire, réalisant ainsi un aspect de maladie grave de la cellule qui évoque un processus toxique au sens large de ce terme.

" d) A cela s'ajoutent des constatations d'un intérêt moindre, mais sur lesquelles on a beaucoup insisté, telles que par exemple des *lésions vasculaires* mais qui ne sont jamais spécifiques, des démyélinisations dans la substance blanche de l'encéphale qui ont particulièrement retenu l'attention de GIBSON et GOLDBERG, et des dépôts pigmentaires, le plus souvent à type d'hémusidérine, car l'existence de porphyrine anormale en quantité importante dans le système nerveux central n'a jamais été démontrée.

" Ces altérations nerveuses peuvent, dans une certaine mesure, rendre compte des symptômes observés dans la porphyrie aiguë intermittente. L'atteinte nerveuse périphérique explique les paralysies, celle du système nerveux autonome est vraisemblablement à l'origine de la tachycardie, des modifications tensionnelles et vaso-motrices, tandis que l'atteinte neuronale diffuse est probablement responsable des troubles mentaux si souvent observés dans cette maladie. Mais la genèse de ces lésions, autrement dit l'intermédiaire entre le trouble métabolique fondamental qui caractérise la maladie porphyrique et ces lésions nerveuses, nous échappe encore complètement, et sur ce point nous en sommes toujours réduits à des hypothèses.

" En 1950, la plus en faveur était celle d'un trouble circulatoire, les

porphyrines étant supposées agir sur les nerfs périphériques par l'intermédiaire de modifications spastiques au niveau des vasa-nervorum. De multiples arguments ont été rassemblés en faveur de cette hypothèse : expérimentalement, par compression des nerfs périphériques, DENNY-BROWN et SCIARRA ont réalisé des lésions ischémiques se rapprochant de ce que l'on constate dans la porphyrie aiguë intermittente; anatomiquement, des altérations vasculaires ont été assez souvent mentionnées; cliniquement, enfin, des manifestations angio-spastiques, retrouvées au niveau des capillaires cutanés ou au niveau du fond d'oeil, ont été signalées de temps à autre. Cette conception permettait de faire rentrer les paralysies de la porphyrie dans le cadre plus général des multinévrites où l'un des intermédiaires habituels est en effet un désordre circulatoire. Il est inutile de souligner la fragilité de cette théorie, mais d'un autre côté les arguments invoqués contre elle n'ont guère plus de poids, et ce qui n'était qu'une hypothèse en 1950 le reste toujours. Plus récemment, et ceci a été en particulier développé par GOLDBERG et RIMINGTON, on a invoqué une démyélinisation; dans cette perspective, le trouble primitif serait une anomalie dans le métabolisme de la myéline, secondaire lui-même au trouble fondamental responsable de la déviation du métabolisme des porphyrines. Cette conception, pour être plus récente, n'est pas étayée par des arguments plus décisifs : le trouble fondamental à l'origine du sysmétabolisme porphyrique est toujours à découvrir et a fortiori le chaînon supplémentaire qui entraînerait la démyélinisation; par surcroît, cette conception ne tient pas compte des lésions cylindraxiales. "

Chapitre VII

PHYSIO - PATHOGENIE

De nombreuses théories ont été édifiées pour tenter d'expliquer les troubles chimiques et les aspects cliniques de la porphyrie aiguë. Jusqu'à présent aucune d'entre elles ne paraît satisfaisante.

Nous empruntons à un article de TSCHUDY, paru en mars 1965, les principales idées de ce chapitre (236).

La porphyrie aiguë est caractérisée biochimiquement par l'excrétion urinaire de quantités anormales de précurseurs des porphyrines : l'AAL et le PBG. Pendant les périodes de rémission, l'excrétion de ces corps demeure généralement élevée quoique non aussi marquée que pendant les crises. Les quantités d'uroporphyrines excrétées sont assez variables, de même que celles des coporphyrines.

L'AAL-synthétase régissant la transformation de l'acide α -amino- β céto-adipique en acide δ -amino-lévulinique dans la biosynthèse des porphyrines est un *enzyme hépatique inductible*. Son taux hépatique est en relation directe avec les quantités d'AAL et PBG urinaires éliminés chez un porphyrique. Certains facteurs agissant sur l'AAL-synthétase ont aussi une répercussion sur le taux d'AAL et de PBG excrétés. De plus, on a constaté que le taux d'AAL hépatique était plus de sept fois supérieur chez un porphyrique que celui d'un individu normal. Il semble donc généralement admis que la majeure partie des manifestations biochimiques de la porphyrie aiguë puisse être expliquée par une *surproduction d'AAL-synthétase*.

- Dès 1944, WALDENSTRÖM et VALQUIST pensent que le régime *alimentaire* joue un rôle dans l'excrétion des précurseurs des porphyrines. TSCHUDY et coll. (237) reprennent cette idée et étudient l'effet du régime alimentaire sur l'excrétion journalière de l'AAL et du PBG dans la porphyrie aiguë. Ils constatent que l'excrétion urinaire des précurseurs est en relation avec l'ingestion d'hydrates de carbone et (ou) des protéines : il y a une diminution d'excrétion de l'AAL et du PBG quand le régime est riche en glucides et (ou) en protéines. Les mécanismes qu'ils soupçonnent alors, ne sont pas satisfaisants.

Il est maintenant plus séduisant de faire appel au *phénomène de répression de la synthèse des enzymes, par les petites molécules*. La possibilité pour le glucose d'inhiber l'*induction* certains enzymes a déjà été étudiée, notamment chez les bactéries : c'est ce que l'on nomme le "glucose effect". TSCHUDY (236) pense que la biosynthèse de l'AAL-synthétase serait freinée par l'ingestion d'hydrates de carbone et (ou) de protéines. La porphyrie aiguë serait alors le premier exemple de maladie humaine dont les principales manifestations biochimiques seraient dues à une induction d'enzyme et dans laquelle il a été démontré que l' "effet glucose" avait une action notable.

Cependant la cause de l'induction de l'AAL-synthétase demeure obscure. Plusieurs faits tendent à prouver que la porphyrie provient d'un défaut du gène régulateur de l'AAL-synthétase. Mais outre que de telles lésions génétiques ont un caractère récessif, tandis que dans la porphyrie aiguë existe un trouble dominant, cette théorie n'explique pas les symptômes de cette maladie, symptômes non causés par une production excessive d'AAL et de PBG, non toxiques par eux-mêmes pour l'organisme. Il semblerait plus logique que ce défaut génétique ne soit pas directement en cause dans la régulation de la production d'AAL-synthétase, mais qu'il y ait une autre cause conduisant secondairement à l'induction de cet enzyme.

S'il existait un blocage partiel dans la biosynthèse des porphyrines, à un niveau quelconque mais après le PBG, une augmentation dans la production de l'AAL-synthétase en serait la conséquence. car on a déjà pensé à la régulation de sa production par les produits finaux de cette biosynthèse (feed back system).

Ainsi une diminution de la biosynthèse de l'hème devrait provoquer une baisse du taux des enzymes à base d'hème, la catalase hépatique par exemple. La haute concentration de cette dernière et son turn over rapide, impliquent indubitablement qu'une grande proportion de l'hème synthétisé dans le foie est nécessaire à son élaboration. Mais si effectivement une telle baisse a été constatée dans différents types de porphyries, expérimentales ou de type variegata, elle ne l'a jamais été dans les nombreux cas de porphyrie aiguë où elle a été étudiée. On peut donc écarter la possibilité de considérer comme inducteurs de l'AAL-synthétase les différents corps intermédiaires ou terminaux de la biosynthèse de l'hème.

- D'après COWGER, la lésion primaire dans la porphyrie aiguë provien-

draît d'une *altération du mécanisme de la respiration*, dans sa phase oxydative terminale au niveau de la cellule même.

En effet, des composés tels que les dérivés barbituriques ou des corps de structure chimique voisine, peuvent induire des porphyries expérimentales chez les animaux; or, leur action inhibitrice sur la phosphorylation oxydative est connue : des cultures de cellules en présence d'amytal ou de sécobarbital se conduisent comme si elles subissaient une gêne respiratoire. On constate alors une diminution de la consommation d'oxygène, accompagnée d'une augmentation d'absorption de glucose et de production d'acide lactique, alors que le taux d'ATP diminue.

- On a soupçonné aussi d'*autres altérations métaboliques* comme cause de la porphyrie aiguë.

◦ L'allyl-isopropyl-acétyl-urée (Sédormide) est le composé chimique qui reproduit le mieux la lésion de la porphyrie humaine : nous avons vu que chez le lapin, l'injection de Sédormide provoque l'apparition de troubles gastro-intestinaux accompagnés de paralysies avec élimination de PBG et d'uroporphyrine III. Si ces injections sont effectuées à des embryons de poulets, on obtient des lésions semblables, avec production excessive de porphyrines au détriment de la synthèse des purines (TALMAN). D'ailleurs l'administration d'adénine réduit l'importance des troubles neurologiques et osseux, tout en améliorant le développement de ces embryons. GAJDOS et GAJDOS-TÖRÖK (238) ont noté aussi qu'une notable diminution de l'excrétion des précurseurs des porphyrines avec amélioration clinique, suivait l'administration d'acide adénosine-5-monophosphorique dans les crises de porphyrie aiguë intermittente, nous le verrons.

◦ Le taux d'excrétion du zinc étant augmenté dans la porphyrie aiguë, on a pensé que les symptômes des crises pourraient provenir d'un déséquilibre des cathions polyvalents dans l'organisme. Mais l'administration de sels de zinc pendant six mois, n'a pas fait apparaître pour autant une crise de porphyrie aiguë chez les sujets soumis à ce traitement. D'autre part, comme le souligne DURON (72), les ouvriers des mines de zinc éliminent une quantité importante de ce métal dans les urines et ne présentent cependant aucun symptôme de porphyrie. Bien plus, NESBITT a trouvé à l'autopsie d'un sujet décédé au cours d'une crise de porphyrie, un taux normal de zinc dans le foie et le pancréas.

◦ RICHARDS et SCOTT ont pensé incriminer le métabolisme de la glycine qui est difficilement transformée en sérine chez la plupart des porphyriques dans les différentes porphyries expérimentales.

◦ Le coenzyme A a aussi été accusé de provoquer, par une diminution de sa formation, une baisse dans la synthèse de l'acétylcholine, ce qui pourrait expliquer les désordres nerveux de l'affection.

◦ SCHWARTZ, à la suite d'injections d'allyl-isopropyl-acétyl-urée chez le rat, note une augmentation des lipides totaux et de la fraction phospholipidique dans leur foie. La capacité de synthèse des lipides est augmentée dans la même

proportion que celle de l'hème. En outre, l'augmentation du cholestérol sérique est fréquemment observée dans la porphyrie aiguë. Ces constatations démontrent qu'il existe une relation entre le métabolisme des porphyrines et celui des lipides, relation dont le mécanisme demeure inexpliqué.

• HELLMAN a observé que les malades atteints de porphyrie aiguë, présentaient un taux d'iode protéique élevé, bien qu'ils ne semblent pas être hyperthyroïdiens. Puisque certains malades hépatiques ont aussi une augmentation de l'iode protéique, certains auteurs se sont demandé s'il ne fallait pas en conclure à une manifestation d'un désordre hépatique dans la porphyrie aiguë. Pour corroborer ces vues, l'étude de l'épreuve à la B.S.P. s'est souvent montrée perturbée pendant les crises, avec retour à un chiffre presque normal aussitôt après.

• Les métabolismes du fer sérique, du sodium, des chlorures, l'action de l'hormone antidiurétique ont aussi été étudiés sans que cela puisse amener un éclaircissement dans le mécanisme biochimique de la porphyrie aiguë.

- Enfin certains auteurs ont tenté d'expliquer les manifestations cliniques de la porphyrie aiguë par des *lésions* situées en divers endroits du *système nerveux*. GOLDBERG (105) pense qu'une *substance X* est produite à partir du PBG; cette substance serait indispensable à la nutrition de la myéline du système nerveux central. Dans le foie porphyrique, il y aurait un blocage enzymatique de la synthèse de cette substance, ce qui expliquerait l'augmentation d'excrétion d'AAL et de PBG dans la porphyrie aiguë ainsi que la démyélinisation des nerfs surtout au niveau du système nerveux central et du système nerveux autonome. Cependant, on n'a pas encore découvert de voie métabolique conduisant du PBG à cette substance hypothétique.

Pour TSCHUDY, les différentes constatations signalées dans la porphyrie aiguë et les porphyries expérimentales, forment un tableau trop confus et difficilement expliquable par une lésion enzymatique unique. Quelques unes des observations ne sont en fait que des résultats secondaires d'une lésion fondamentale qui reste à découvrir. D'autre part, il est dangereux de vouloir extrapoler des constatations faites au cours de porphyries expérimentales à la porphyrie humaine, ces constatations pouvant être sans relation, donc non spécifiques, avec la cause fondamentale de l'affection.

TSCHUDY conclut son article en avouant son impuissance à expliquer le mécanisme biochimique de la porphyrie aiguë : " The chemical lesion in the nervous system which causes the clinical manifestations of the disease and its relationship to the hepatic induction of AAL-synthetase remains unknown ".

A la suite de l'examen de ces constatations et de ces hypothèses dont certaines reposent sur une argumentation fragile, il est plus simple actuellement de considérer la porphyrie aiguë intermittente comme une maladie spontanée réactionnelle à un déficit génétique. Ce déficit entraîne l'absence ou la diminution du système enzymatique de synthèse de l'une ou l'autre des différentes étapes. Puisque nous sommes dans l'impossibilité de connaître l'étendue de la lésion génétique causale, il est bien difficile d'y rattacher toute la symptomatologie clinique observée dans la porphyrie aiguë intermittente. Ces déficits enzymatiques suffisent amplement à expliquer l'élimination par l'organisme d'un certain nombre de métabolites non terminaux. Cependant une connaissance plus précise du mécanisme biochimique de cette affection permettrait d'agir sur la phase déficiente du mécanisme pour en prévenir les causes et les effets.

Chapitre VIII

TRAITEMENT

L'ignorance dans laquelle nous restons des mécanismes physiopathologiques de la maladie porphyrique se reflète dans la pauvreté des moyens thérapeutiques étio-pathogéniques dont nous disposons. C'est à ce titre que l'affirmation émise par GRAY en 1959, "il n'existe pas de traitement rationnel d'aucune forme de porphyrie", peut être considérée comme encore valable aujourd'hui. Cependant, d'indéniables progrès ont été réalisés par les possibilités de la réanimation, appliquée au traitement des formes respiratoires.

Quatres chapitres doivent être envisagés :

- Les mesures prophylactiques,
- Les traitements à visée étio-pathogénique,
- Les traitements symptomatiques,
- Le "nursing" et la rééducation motrice.

A - MESURES PROPHYLACTIQUES.

Mesure fondamentale : il faut *proscrire formellement les diverses médicaments* dont nous nous sommes efforcés de dresser une liste, appelée d'ailleurs à s'enrichir en fonction des nouvelles acquisitions de la pharmacopée.

GARCIN recommande "d'expliquer avec soin au malade le risque qu'il court à prendre certaines drogues, de lui remettre une liste de ceux-ci, qu'il portera sur lui et soumettra au médecin chargé de l'examiner. "

Cette règle est applicable non seulement chez les porphyriques *en période d'accalmie*, mais aussi chez les membres de leur famille atteints de *porphyrie*

latente qu'il convient de dépister systématiquement.

Enfin, on conseillera au malade la suppression des substances nocives pour le foie, l'alcool en particulier.

B - TRAITEMENTS ETIO-PATHOGENIQUES.

1 - Un certain nombre de médicaments ont été essayés sans grands résultats :

- La vitamine PP dont l'emploi à larges doses de plusieurs grammes par jour, devait être tenté depuis que des observations avaient cru montrer son efficacité dans la réduction des porphyrinuries secondaires (194)
- La méthionine.
- Le cytochrome C (253)
- La corticothérapie (254)

2 - Le B. A. L. et l'E. D. T. A.

- L'emploi du B. A. L. repose sur l'hypothèse émise par PETERS (255) selon laquelle le trouble biochimique de la porphyrie serait dû à un excès de zinc dont l'élimination par le B. A. L. rétablirait les processus normaux.

Nous avons vu que cette théorie était très discutable.

- L'E. D. T. A. a été préconisé à la suite d'hypothèses similaires et en raison de quelques analogies entre la porphyrie aiguë et l'intoxication saturnine. Il semble bien que les résultats aient été décevants (154).

3 - Procédés d'épuration extra-rénale.

- L'exasanguino-transfusion a été pour la première fois effectuée par DEPARIS et coll. (146); elle fut suivie d'une amélioration remarquable.

Cette méthode a été ultérieurement appliquée par BALLIVET et MICHIELS (178) chez une malade de 25 ans, quadriplégique avec troubles respiratoires. Dès le lendemain, l'insomnie, les douleurs abdominales et musculaires s'amendèrent et trois jours après, la constipation disparut mais l'état neurologique s'aggrava et des troubles de la déglutition survinrent quatre jours après le traitement.

Comme le souligne BONDUELLE (171), "l'interprétation de tels faits est difficile, puisqu'au cours de la maladie, le taux de porphyrines sanguines n'est pas sensiblement augmenté".

- L'hémodialyse a été employée entre autres par LAST (256) en 1963 et JUTZLER et coll. (257) en 1964.

Le premier dans une forme quadriplégique avec troubles respiratoires.

a constaté une régression discrète des paralysies cinq jours après une séance de rein artificiel mais le malade décédait un mois plus tard à la suite d'un état de mal convulsif.

JUTZLER et coll. chez une femme de 29 ans atteinte d'une forme sévère de porphyrie avec paralysies respiratoires, constatèrent l'amélioration de l'insuffisance respiratoire dans les heures suivant l'application du rein artificiel.

Cependant, " les explications proposées sont peu satisfaisantes : l'hémodialyse a été essayée sur l'hypothèse d'une neurotoxicité de certains dérivés des porphyries mais l'on sait que leur responsabilité directe est contestée. Le poids moléculaire des porphyrines est compatible avec leur dialyse; LAST a vérifié ce fait en dialysant les urines de sa malade, mais par contre, au cours de la séance d'hémodialyse, il n'a pu mettre en évidence les porphyrines ni dans le sérum, ni dans le bain de dialyse ". (GOULON et coll. - 99).

*4 - L'acide adénosine - 5 - monophosphorique (AMP).**

Cette thérapeutique a été proposée à la suite des travaux expérimentaux de GAJDOS et Mme GAJDOS-TÖRÖK (24-26).

Ces auteurs se sont fondés sur la déficience supposée en dérivés phosphorés de l'adénine, consécutive à une biosynthèse excessive des porphyrines, au cours de la porphyrie pour traiter cette affection par l'AMP.

Du point de vue expérimental, ils ont obtenu chez divers animaux la confirmation de son efficacité biologique et clinique, dans la porphyrie au Sédormide et à l'hexachlorobenzène.

En thérapeutique humaine, ce produit fut utilisé avec succès par BARIETY et coll. en 1960. GAJDOS (258) a appliqué ce traitement à 11 malades, et dans 8 cas il a donné des résultats hautement satisfaisants; dans 3 cas, l'administration d'AMP est restée sans effet. Dans cette expérience clinique, GAJDOS a prescrit ce médicament - à l'exclusion de tout autre -

en injections intra-musculaires,
à la dose quotidienne de 250 mg (150 mg le matin, 100 mg le soir),
pendant une durée de 5 à 15 jours.

Notons que GAJDOS a également proposé l'AMP comme traitement de fond per os.

Dans une forme quadriparétique, LEVRAT et coll. (110) ont constaté, après 5 jours de traitement, la régression des paralysies et la réapparition des réflexes. VILDE et BERMOND (259) ont également constaté chez leur malade que " pendant chaque cure d'AMP, les urines s'éclaircissent pour retrouver après interruption du traitement une teinte à nouveau plus foncée... et surtout on assiste à une régression progressive des troubles neurologiques "...

A l'opposé, GERBAUT et coll. (260) ont utilisé l'AMP pendant deux mois et demi dans une neuropathie généralisée avec quadriplégie totale et insuffisance

* Adényl - 50 - Laboratoire du Docteur J. AUCLAIR.

respiratoire sans observer la moindre régression. GOULON et coll. (99) et nous-mêmes avons obtenu des résultats peu favorables mais il s'agissait dans tous les cas de neuropathies déjà sévères lors de l'institution du traitement.

En somme, comme le signale GAJDOS (258) lui-même, "on ne peut exclure l'éventualité d'une rémission spontanée dont on connaît la fréquence et même la stupéfiante rapidité au cours des épisodes aigus de la porphyrie idiopathique". Cependant, "on pourrait espérer, d'après les observations publiées, que l'AMP est susceptible de prévenir ou d'enrayer le développement des paralysies à condition d'être prescrit assez tôt lors des poussées caractérisées par les signes abdominaux et psychiques. A défaut d'autres thérapeutiques, nous continuerons à prescrire l'AMP dont il faut souligner la bonne tolérance" (99).

C - TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES.

1 - Traitements sédatifs.

Contre les crises douloureuses abdominales souvent atroces et contre les douleurs musculaires :

- Les opiacés ont été préconisés jusqu'à ces dernières années mais leur emploi paraît peu satisfaisant ; ils exacerbent la constipation et les vomissements, ils exposent à l'assuétude et ils dépriment les centres respiratoires.

- La chlorpromazine (Largactil), malgré les restrictions que nous avons émises plus haut, paraît être actuellement le traitement de choix, mais il exagère la tachycardie habituelle et doit être proscrit en cas d'hypotension.

Dans le traitement de l'agitation et des formes psychiques, l'emploi du Largactil est également indiqué. Rappelons que le Neuleptil fut très bien toléré par notre malade VIII. Le sirop de Chloral paraît aussi sans danger (110).

Récemment, WAHLBERG, cité par GOULON et coll. (99), a employé un sympatholytique, la guanéthidine (Isméline) à la dose de 50 mg par jour. Ce médicament entraîna une nette amélioration et en particulier la disparition des douleurs abdominales. "D'autres médicaments à action sympatholytique méritent d'être essayés, mais il paraît difficile de préconiser un médicament sur un succès isolé" (GOULON - 99).

2 - Traitement des convulsions.

Outre les mesures de réanimation, on devra avoir recours aux bromures.

3 - Traitement des troubles hydro-électrolytiques.

Il doit se fonder sur les dosages répétés des électrolytes sanguins et urinaires. Les pertes hydriques et électrolytiques, secondaires aux vomissements, doivent être exactement corrigées par voie intraveineuse, mais ces problèmes thérapeutiques ne sont pas propres à la porphyrie aiguë.

Rappelons seulement la fréquente constatation d'une hyponatrémie, le plus

souvent liée, selon GOULON, à un manque de sel. Dans cette éventualité, la natrurie est faible et l'hyponatrémie est facilement corrigée par un apport sodé plus important. LUDWIG et GOLDBERG (261), entre autres, relatent 8 observations d'hyponatrémie par hypersécrétion d'A.D.H. au cours d'attaques de porphyrie; la restriction liquidienne (800 à 1000 ml) entraîna une amélioration nette tandis que l'apport de 3 l/24 h. fut suivi d'une exacerbation des attaques. A défaut de dosage de l'hormone antidiurétique, ce syndrome se reconnaît sur l'association d'une hyponatrémie et d'urines hyperosmotiques et doit être corrigé par la restriction des apports hydriques.

4 - Traitement de l'insuffisance respiratoire.

Un porphyrique en accès doit être, jour et nuit, l'objet d'une surveillance attentive, à la *recherche de troubles de la fonction respiratoire*, d'abord par l'analyse clinique de la mécanique respiratoire et du fonctionnement thoraco-abdominal, éventuellement par la spirométrie, le dosage des gaz du sang artériel et la mesure du pH sanguin. On redoutera également l'encombrement des voies respiratoires étant donné la fréquence des troubles vaso-moteurs et la possibilité d'hypersécrétion bronchique associée à des troubles de la déglutition.

Au moindre signe d'atteinte bulbaire, le malade devra être dirigé d'urgence dans un *centre de réanimation*. Là, la trachéotomie faite chaque fois qu'apparaissent des troubles de la déglutition, et l'assistance respiratoire assurée par voie endo-trachéale, permettront d'obtenir des résultats inespérés. La durée de la respiration assistée peut aller de quelques jours à plusieurs mois (9 mois chez notre malade VIII).

La respiration artificielle permet d'autre part de faire la part entre troubles circulatoires secondaires à l'insuffisance respiratoire et régressant en même temps qu'elle, et troubles circulatoires primitifs d'origine neurologique qui constituent l'écueil majeur du traitement.

D - " NURSING " ET REEDUCATION.

- En raison de l'hypercatabolisme, le *régime alimentaire* doit être équilibré avec un apport de 3000 calories 24 h. ALAJOUANINE et coll. ont insisté sur la nécessité d'un apport calorique important, en raison de l'amyotrophie rapide et souvent considérable de ces malades.

- Les *escarres* seront évitées par l'emploi de matelas type "alternating".
- La *coagulation* sera régulièrement suivie.

- S'il existe *une infection* à germes ou à levures, on a déjà vu que les sulfamides et la griséofulvine sont contre-indiqués.

- La *rééducation motrice* a une importance primordiale: elle doit être appliquée dès la phase aiguë et poursuivie pendant un temps variable d'un malade à l'autre.

Au terme de cette étude thérapeutique, il convient d'insister sur l'intérêt

Au terme de cette étude thérapeutique, il convient d'insister sur l'intérêt des mesures préventives et sur le rôle majeur de la réanimation respiratoire qui, " si elle ne peut tout éviter, représente dans les formes graves de la porphyrie (c'est-à-dire dans les formes respiratoires) un élément thérapeutique de premier plan, le seul qui se soit dégagé de façon certaine au cours de ces dernières années " (BONDUELLE - 171).

CONCLUSIONS

C O N C L U S I O N S

A la lumière de huit observations et d'une revue de la littérature récente, nous avons tenté une étude d'ensemble de la porphyrie aiguë intermittente, affection dysmétabolique des composés pyrroliques, généralement héréditaire.

La tare demeure sans expression clinique pendant de nombreuses années et seul, le syndrome biologique témoigne de l'existence de ces formes latentes. Certaines en restent à ce stade mais, le plus souvent à l'âge adulte, les premiers " accès porphyriques " apparaissent. D'une manière générale, le tableau de la poussée aiguë de porphyrie est centré par des manifestations neurologiques, annoncé par des signes abdominaux et surchargé par des signes psychiques. La coloration rouge des urines est un signe de haute valeur mais insuffisant pour affirmer le diagnostic. Un certain nombre de signes, cardiovasculaires, cutanés... sont bien classiques et peuvent compléter la scène clinique. L'atteinte hépatique, moins fréquemment signalée mais gravissime dans certaines de nos observations a particulièrement retenu notre attention. L'atteinte rénale est difficile à préciser.

L'évolution est dominée par la soudaineté, la variabilité, la réversibilité et l'intermittence.

Malgré les très nombreux travaux de ces vingt dernières années, l'affection reste sévère et pose souvent au clinicien deux types de problèmes difficiles :

1) Un problème diagnostique qui consiste à ne pas méconnaître cette affection relativement rare dont les multiples aspects cliniques trompeurs font, encore bien souvent, errer le malade du généraliste au chirurgien, du chirurgien au neurologue, voire du généraliste au psychiatre ou au cardiologue. A ce propos nous avons voulu insister sur quelques aspects du diagnostic positif :

Devant un tableau abdominal bâtarde, devant des troubles névropathiques mineurs, si souvent rencontrés en pratique journalière et partant, rarement

pris en considération; a fortiori, devant l'installation progressive d'un tableau neurologique déficitaire ou l'apparition d'un grand syndrome psychiatrique,

Le médecin devra penser à la possibilité d'une porphyrie aiguë; il devra alors fouiller les antécédents familiaux et personnels du malade à la recherche d'accidents analogues, guéris spontanément. Mais surtout, il devra avoir le réflexe de regarder les urines, éventuellement après les avoir exposées à la lumière, et de demander un examen simple, rapide, et peu onéreux : la recherche du porphobilinogène dans les urines, par la technique de WATSON et SCHWARTZ, dont la présence est pathognomonique de l'affection.

Ainsi, il s'abstiendra d'utiliser certains médicaments dont nous nous sommes efforcé de dresser une liste, sans doute appelée à s'allonger encore. De même, il évitera au malade une intervention chirurgicale inutile et dangereuse.

De plus, la découverte d'un porphyrique impose une enquête familiale; la mise en évidence de formes latentes fera prendre les mêmes mesures prophylactiques que dans les formes patentes.

2) Un problème thérapeutique. Les méthodes actuelles de respiration assistée offrent maintenant le moyen le plus sûr d'améliorer le pronostic vital de l'accès majeur de porphyrie, où les atteintes nerveuses, même étendues et graves, restent dans la majorité des cas totalement réversibles lorsqu'on a permis au malade de passer le cap critique de la période aiguë. On ne saurait donc trop insister sur la nécessité en présence d'une porphyrie aiguë intermittente, de redouter et de rechercher systématiquement des troubles de la fonction respiratoire, lesquels, dès leur apparition feront conduire le malade dans un Centre d'Assistance Respiratoire.

Le Président de la Thèse

A. BERTOYE

Vu, Pour le Doyen

L' Assesseur,

L. REVOL

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 1er Décembre 1965

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 . LAPRESLE (J.)- Neuropathologie de la porphyrie aiguë intermittente. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 115, 1125-1134, 1964.
- 2 . TUDICHUM (I.L. W.)- Rep. Med. Off. Privy Council, 10 Appendice 7, 227, 1867.
- 3 . HOPPE-SEYLER (F.)- Medicinisch-chemische Untersuchungen, 1871.
- 4 . SCHULTZ et BAUMSTARK- Cités d'après GARCIN (101).
- 5 . STOKVIS- Cité d'après GARCIN (101).
- 6 . RANKING (J.E.) et PARDINGTON (S.-L.)- Lancet, 11, 607, 1890.
- 7 . GARROD (A.E.)- On the occurrence and detection of hematoporphyrin in the urine. The Journal of physiology, tome XIII, 598-620, 1892.
- 8 . CAMPBELL (K.)- Case of hematoporphyrinuria. Journal ment. Sc., 44, 305-313, 1898.
- 9 . LINSEY (P.)- Ann. derm. syphil., 79, 251, 1906.
- 10 . GUNTHER (H.)- Deutsche Arch. Klin. Med., 105, 89, 1912.
- 11 . BARKER (R.) et ESTES (F.)- Family hemato-porphyrinuria and its association with chronic gastro-duodenal dilatation, peculiar fits and acute polyneuritis. The journal of the american Medical Association, 59, 718-719, 1912.
- 12 . BOSTROEM (A.)- Über toxisch bedingte aufsteigende Lähmung mit Hamatoporphyrurie Zugleich Beiträge zur Auffassung der LaudrysenParalyse - Ztschr. Neurol. Psychiat., 56, 181, 212, 1920.
- 13 . GÜNTHER (H.)- Erg. Allg.Path. 20, 608, 1922.
- 14 . WALDENSTROM (J.)- Studien über Porphyrurie. Acta Medica Scandinavica supp. 82, 1-254, 1937.
- 15 . RIMINGTON (C.)- Ciba Foundation Symposium. Porphyrin biosynthesis and metabolism. Churchill ED. : London, 252, 1955.
- 16 . SHEMIN (D.) and RUSSEL (C.S.)- The mechanism of porphyrin formation. The role of the tri-carboxylic cycle. The journal of biological chemistry, 192, 315, 1951.
- 17 . NEUBERGER (A.), MUIR (H.M.) and GRAY (C.H.) - Biosynthesis of porphyrins and congenital porphyria. Nature, London, 170, 164, 1952.
- 18 . BORST (M.) et KÖNIGSDORFER (H.)- Untersuchungen über Porphyrurie mit besonderer besichtigung der Porphyrurie congenita. Ed. : Hirzel, Leipzig, 1929.
- 19 . CARRIE (C.)- Die Porphyrine. Ed. : Thieme, Leipzig, 1936.
- 20 . KÄMMERER (H.)- Verhand.deutsche.Gesellsch.inn. Med., 45, 28, 1933.
- 21 . SCHUMM (O.)- Handb. biol. Arbeitamethoden Abderhalden. Abt., 1, 8, 365., Abt., IV, 4, 1439 ; Abt., IV, 4, 1463.
- 22 . VANNOTTI (A.)- Porphyrine und porphyrikrankheiten. Ed. : Springer, Berlin, 1937.
- 23 . SCHMID (R.) et SCHWARTZ (S.) - Experimental porphyria III. Hepatic type produced by sedormid. Prod. Soc. exp. biol. med., 81, 685, 1952.
- 24 . GAJDOS (A.)- The therapeutic effect of adenosine - 5 - monophosphoric acid in porphyria. The Lancet, 2, 175-177, 1961.
- 25 . GAJDOS (A.)- Action de l'acide adénosine - 5 - monophosphorique dans la porphyrie expérimentale du rat blanc par intoxication avec l'hexachlorobenzène. Revue française d'études chimiques et biologiques. 6, 553-559, 1961.
- 26 . GAJDOS (A.), MERCIER (H.) et PLANCHON - Trois cas de porphyrie idiopathique traités par l'acide adénosine - 5 - monophosphorique. La Presse médicale, 69, 53, 2431-2433, 1961.
- 27 . COURCOUX (A.), LHERMITTE (J.) et BOULANGER-PILLET - La Paralysie extenso progressive hémato-porphyrrique. La Presse médicale, 37, 1609-1613, 1929.

28. HERNANDO (T.) .- La Porphyrïe ; ses manifestations digestives, cutanées et oculaires. Biologie médicale, 28, 293-333, 1938.
29. GAJDOS (A.) .- La Porphyrïe. Traité de Médecine.- Masson et Cie, Tome IX, 777-802, 1949.
30. LAPRESLE (J.) .- La Porphyrïe aiguë intermittente. Etude anatomo-clinique. Thèse médecine, Paris, 1950.
31. TIO .- Cité d'après GARCIN (101).
32. BENARD (H.), GAJDOS (A.) et GAJDOS-TOROK (M.) .- Porphyrïes. Etude clinique et biologique. Ed. : Baillièrre et fils, 1958.
33. BOUCHERAT (M.) .- Les Porphyrïes. Contribution à l'étude qualitative et quantitative des isomères I et III de l'uroporphyrine. Thèse pharmacie Lyon, André, édit. 1965.
34. GAJDOS (A.) .- Données récentes concernant la biosynthèse des porphyrïnes et les porphyrïes. La Presse médicale, 71, 24, 1229-1232, 1963.
35. RIMINGTON (C.) .- Neurological disorders in porphyria. Rapport au VII^e Congrès International de neurologie. Rome, Septembre, 1961.
36. GRAY (C.H.), MUIR (I.M.H.) et NEUBERGER (A.) .- Biochem. Journ., 47, 542, 1950.
37. RAMBERT (P.) et CANIVET (J.) .- La Porphyrïe. Sem. des hôp., 29 B, 53, 1953.
38. SCHMID (R.), SCHWARTZ (S.) et WATSON (C.J.) .- Acta Haematol., 10, 150, 1953.
39. GOLDBERG (A.) et RIMINGTON (C.) .- Diseases of porphyrïnes metabolism. Ch. C. Thomas, Ed. : Springfield, Illinois (USA), 1962 ou P.U.F., Paris, 1962.
40. Conférence Internationale sur les Porphyrïes. Capetown. Septembre 1963, résumé par A. GAJDOS dans La Presse Médicale, 71, 54, 2689, 1963.
41. MAGNUS (I.A.), JARRETT (A.), PRANKERD (T.A.Y.) et RIMINGTON (C.) .- Erythropoietic protoporphyria. Lancet, 2, 448, 1961.
42. BOLGERT (M.), CANIVET (J.) et LE SOURD (M.) .- La Porphyrïe cutanée de l'adulte : étude de neuf cas et description. Sem. des Hôp. de Paris, 32, 1587, 1953.
43. CANIVET (J.) .- Données nouvelles sur la physio-pathogénie de la porphyrïe aiguë. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 115, 1107-1113, 1964.
44. DEAN (G.) et BARNES (H.D.) .- The inheritance of porphyria. The British Med. Journal, 2, 89, 1955.
45. SAHUQUET (A.) .- Porphyrïes et spécificité chimique. Thèse Médecine, Bordeaux, 1960.
46. MARKOWITZ .- Acute intermittent porphyria, a report of five cases and a review of the literature. Ann. Int. Med., 41, 1170, 1954.
47. ROTHMAN (P.E.) .- Hematoporphyrinuria. American J. of diseases of children, 32, 219-225, 1925.
48. BAUER (E.) .- Akute Porphyrïe im Kindesalter, Annales Paediatric, 160, 193-207, 1943.
49. GODLEWSKY (St.) .- Les Accidents nerveux de la porphyrïe idiopathique. La Presse médicale, 71, 50, 2397-2400, 1963. et 71, 51, 2447-2449, 1963.
50. LUDWIG (G.D.) et EPSTEIN (I.S.) A genetic study of two families having the acute intermittent type of porphyria. Ann. Int. of Med., 55, 81-93, 1961.
51. WALDENSTROM (J.) .- Studies on the incidence and heredity of Acute porphyria in Sweden. Acta Genetica et Statistica Medica. Basel, 6, 122-131, 1956.
52. VANNOTTI (A.) .- Porphyrins. Their biological and chemical importance. Ed. : Hilger et Watts, London, 1954.
53. PAMBOUKIS (G.), SCARPALEZOS (S.) et PALAIOLOGOU (A.) .- Analyse dans Revue Neurologique, 79, 627, 1947.
54. SCHWARTZ (G.A.), MOULTON (D.E.L.) .- Arch. Int. Med. 94, 2, 221, 1954.
55. NESBITT (S.) .- Acute Porphyrïa. The Journal of the American medical Association, 124, 286-294, 1944.
56. TURNER (W.J.) .- Studies on Porphyrïa III. Archives of internal medicine, 61, 762-773, 1938.
57. MICHELI (F.) et DOMINICI (G.) .- Porfïria familiare con sintomi polinevritici Minerva Medica, 21, 469-476 et 505-519, 1945.
58. FERRAT-MARTON (I.) .- Zwei Fälle von Erregungszuständen bei akuter Porphyrïe. Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1209-1211, 1938.
59. BONDUELLE (M.), SIGWALD, DEBUIRE et PIOT .- Les Manifestations neurologiques de la porphyrïe aiguë. Revue neurologique, 82, 233, 1950.

- 60 . NESBITT (S.) et WATKINS (C.H.) .- Acute Porphyria. The american Journal of the medical sciences, 203, 74-83, 1942.
- 61 . PETRIE (E.) .- A case of acute Porphyria. Archives of international Medicine, 77, 623-642, 1946.
- 62 . NAYRAC (P.)- GRAUX (P.), FOURLINNIE (J.C.) et PETIT (H.) .- A propos de deux cas de porphyries. Lille médical, 9, 8, 704-711, 1964.
- 63 . ANGUISSOLA (A.B.) .- Heredity of porphyria. Rass clinicosci, 40, 193-202, 1964.
- 64 . LOUIS (V.) .- Arch. Suisses Neurol. Psych., 52, 1, 16, 1943 et 52, 2, 228, 1943.
- 65 . GIRAUD (G.), LATOUR (H.), PUECH (P.), LEVY (A.), DER MENGHEM (M.) et SIMON (L.) .- Généalogie d'une porphyrie aiguë intermittente. Montpellier médical, 57, 506-509, 1960.
- 66 . CARRERE (J.) .- Des Manifestations neuro-psychiatriques des porphyries. Thèse Médecine, Toulouse, 1961.
- 67 . HAEGER (Br.) .- Urinary aminolevulinic acid and porphobilinogen in different types of porphyria. The Lancet, 2, 606, 1958.
- 68 . RAMBERT (P.), CANIVET (J.) et LAMY (R.) .- Un cas de porphyrie latente. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. Paris, 66, 1405, 1950.
- 69 . BOUDIN (G.) et PEPIN (B.) .- Porphyrie idiopathique à forme psychique. Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris, 12, 416-419, 1959.
- 70 . BURNAHM (Th.), FOSNAUGH (R.P.) .- Porphyria diabetes and their relation ships : a case report. arch. of Dermatology, 83, 717-722, 1961.
- 71 . DURET-COSYNS (S.) et DURET (R.L.) .- Etude psychiatrique de la porphyrie essentielle. Annales médico-psych., 2, 193-212, 1959.
- 72 . DURON .- La Porphyrie aiguë intermittente. Thèse Médecine, Marseille, 1962.
- 73 . CARROT .- Porphyries à forme de polynévrite de type saturnin. Revue Neurologique, 82, 270-273, 1950.
- 74 . PLANQUES (J.) et VALDIGUIE (P.) .- Porphyrie aiguë idiopathique et néphrite. Toulouse médical, 8, 707-720, 1952.
- 75 . GERAUD (J.), GAYRAL (L.), BES (A.), ROUX (G.) et STERN (H.) .- Symptomatologie mentale prodromique et prévalente de la porphyrie aiguë. Ann. Med. Psychol., 120, 2, 253-258, 1962.
- 76 . DELAY (J.), DENIKER (P.), COIFFU (B.) et JOUSSELIN (D.) .- Porphyrie aiguë intermittente et troubles mentaux. Ann. Médico-psychol., 119, 120-124, 1961.
- 77 . NOUAILHAT (F.) .- Les Porphyries. La France médicale, 5, 223-234, 1960.
- 78 . DIFIORE (J.A.) .- Acute muscular trophy with porphyria. The medical clinics of North American, 30, 397-400, 1946.
- 79 . NILSSON (F.) .- Zur Kenntnis der Hervorrufung der akuten Porphyrie-andfalls. Acta Medica Scandinavica, suppl. 170, 135, 1946.
- 80 . ROTH (N.) .- The Neuropsychiatric aspects of porphyria. Psychosomatic Medicine, 7, 291-301, 1945.
- 81 . ELDAHL (A.) .- A case of acute porphyria developed during hospitalisation. Acta Medica Scandinavica, 97, 415-419, 1938.
- 82 . MARCHAND (L.) et DE AJURIAGUERRA (J.) .- Porphyrie postémotionnelle, exophtalmie ; syndrome parétique extensif avec troubles psychiques. L'Encéphale, 28, 113-130, 1949.
- 83 . GARCIN (R.) et LAPRESLE (J.) .- Sem. des Hôpitaux de Paris, 29 B, 70, 1953.
- 84 . VISHNER (J.S.) et ALDRICH (C.K.) .- Acute intermittent porphyria. A case study. Psychosom. Med., 16, 163 - 168, 1954.
- 85 . FISCHER (H.) .- Die chemie des Pyrrols. Akad Verlagsgesellschaft. Leipzig, 1937.
- 86 . DE MORSIER (G.) et LASSERE (R.) .- Porphyrie aiguë intermittente familiale avec troubles nerveux et mentaux, crises épileptiformes et opisthotoniques. Encéphale, 46, 3, 233-244, 1957.
- 87 . GAYRAL (L.), MILLET (L.), STERN (H.), TURNIN (M.J.) et CARRERE (J.) .- Les manifestations neurologiques et psychiatriques de la porphyrie idiopathique. Toulouse Méd., 64, 299-322, 1963.
- 88 . ZORN (O.) .- Uber Porphyrie und ovarialfunktion. Klinische Wochenschrift, 17, 1576-1579, 1938.

89. BERG (M.) .- Acute porphyria. Archives of internal medicine, 76, 355-340, 1945.
90. BENARD (H.), GAJDOS (A.), GAJDOS-TOROK (M.) et PEQUINOT (H.) .- Porphyrie aiguë avec atteinte hépatique et quelques particularités des troubles porphyriques. Sem. des Hôpitaux de Paris, 29, 2817-2819, 1953.
91. WITTAKER (S.R.F.) et WHITEHEAD (T.P.) .- Acute and latent porphyria. Lancet 270, 547, 1956.
92. MILLER (M.M.) .- La grossesse et les porphyries. Thèse Genève, N° 2723, 1961.
93. VINE (S.), SHAFFER (H.M.), PAULEY (G.)₂ et MARGOLIS (E.J.) .- A review of the relationship between porphyria and pregnancy and presentation of a case. Ann. Int. Med., 47, 834, 1957.
94. NEILSON (D.R.) et NEILSON (R.P.) .- Porphyria complicated by pregnancy. West. Journal Surg., 66, 133, 1958.
95. TRICOMI (V.) et BAUM (H.) .- Acute intermittent porphyria and pregnancy. Obst. gyn. Survey, 13, 307, 1958.
96. DEAN (G.) .- Porphyria. Brit. Med. Journal, 2, 1291-1294, 1953.
97. PUECH (H.) .- Contribution à l'étude clinique des formes neurologiques de la porphyrie aiguë intermittente. Thèse Médecine, Paris 1956.
98. EPPLE (H.) .- Porphyrie aiguë intermittente et grossesse. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 19, 605-613, 1959. Analyse in Presse Med., 68, 670, 1960.
99. GOULON (M.), MARGAIRAZ (A.) et NOUAILHAT (F.) .- Réanimation et valeur des traitements récents des porphyries aiguës. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 115, 1135-1143, 1964.
100. VOURECH (G.) .- Danger de l'anesthésie chez les porphyriques. Cahiers d'anesthésiologie, 5, 471-484, 1958.
101. GARCIN (R.) .- Porphyrie aiguë. Introduction générale. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 115, 1089-1105, 1964.
102. WALDENSTRÖM (J.) .- Neurological symptoms caused by so-called acute Porphyria. Acta psychiatrica et neurologica 14, 375-379, 1939.
103. DUNDEE (J.) et RIDING (J.) .- Anaesthesia, 10, 55-58, 1955.
104. SCHMID (R.) .- The porphyrias. In "The metabolic basis of inherited disease". 1 vol., Ed.: Mac Graw - Hill Book Company, New-York, 1960.
105. GOLDBERG (A.) .- Acute Intermittent Porphyria : a study of fifty cases. Quart. Journ. Med. 28, 183, 1959.
106. WATSON (C.J.) .- Porphyrin metabolism. In "Disease of metabolism", 1 vol., 4 d, Ed.: Saunders, Philadelphia, 1959.
107. GRANICK (S.) .- A test for detection of porphyria - inducing Drugs. Journ. Americ. Med. Assoc. 190, 475, 1964.
108. MASSON (R.), BOUCHER (M.), GIRARD (P.F.), MALLEIN (R.) et ROCHET .- A propos du diagnostic de la porphyrie essentielle. Lyon Méd. 2, 1059-1071, 1962.
109. GREYTER (T.E.), DANNER (P.K.), NIBBELINK (D.W.), GREEN (D.), SAHS (A.L.) .- The effect of Diphenylhydantoin (Dilantin) on acute intermittent porphyria. Trans. Amer. Neur. Assoc. 88, 176-178, 1963.
110. LEVRAT (M.)₂ TISSOT (A.)₂ MOULINIER (B.) et TETE (R.) .- Remarques cliniques et thérapeutiques à propos d'un cas de porphyrie aiguë; action favorable de l'A.M.P. Lyon Méd., 210, 37-47, 1963.
111. TRAEGER (J.) et FRANCOIS (B.) .- Les porphyries. La Vie Médicale, 57, 1053-1066, 1957.
112. LACOMME (M.), LE LORIER (G.) et BARRIER (J.) .- Porphyrie aiguë intermittente et absorption d'apioal. Bull. fed. sos. gyn. obst., 6, 278-281, 1954.
113. BONDUELLE (M.) et LONJUMEAU .- Manifestations cliniques de la porphyrie aiguë. Sem. Méd., 1, 1952.
114. FRANCILLON (J.), TRAEGER (J.) et LOMBARD - PLATET (R.) .- Manifestations "chir" des porphyries. Lyon chirurgical, 56, 3, 380-385, 1960.
115. REDEKER (A.G.), STERLING (R.E.) and BRONOW (R.S.) .- Grisofulvin in acute porphyria. Journ. Amer. Med. Assoc., 188, 466-468, 1964.
116. CASE (J.D.), ALDRICH (R.A.) et NEVE (R.A.) .- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 83, 566, 1953.

117. BENARD (H.), GAJDOS (A.) et GAJDOS-TÖRÖK (M.) .- C.R. Soc.Biol., 147, 1591, 1953.
118. GOLDBERG (A.) .- The effect of certain barbiturates on the porphyrin metabolism of rabbits. *Biocn. Journ.*, 54,55, 1954.
119. DAROCHA (T.), ROSENGARTEN (H.) et TROJANOWSKI (A.) .- *Revue agressologie*, 6, 649-651, 1964.
120. MOLLARET (P.), BASTIN (R.), GOULON (M.), POCIDALO (J.J.), RAPIN (M.) et LA-PLANE (D.) .- La forme respiratoire de la porphyrie aiguë, à propos d'un cas avec quadriplégie et accidents asphyxiques graves. II, Documents respiratoires et humoraux. *Rev. Neurol.*, 95, 8-19, 1956.
121. WITH (T.K.) .- Porphyrin metabolism and barbiturate poisoning ; observation on cases of acute and chronic poisoning. *Journ. clin. Path.*, 10, 165, 1957.
122. MELBY .- Cité d'après GOULON (99).
123. DURAN (P.), VAILHE (J.), JUDEAU (P.), JUILLET (P.), BERNOT (J.), et GIBERT (J.) .- Altérations importantes du tracé E.E.G. dans un cas de porphyrie aiguë traité par chlorpromazine. *Revue Neurol.*, 92, 624-627, 1955.
124. LINQUETTE (M.), RABACHE (R.), MARTIN (H.J.), FOSSATI (P.) .- Porphyrie aiguë intermittente de l'adulte. Action remarquable de la chlorpromazine - Etude E.E.G. *Lille Médical*, 11, 4, 270-274, 1957.
125. BROOMFIELD (B.) .- Acute intermittent porphyria treated with chlorpromazine . *Proc. Roy. Soc. Med.*, 55, 799-800, 1962.
126. BARKAY (M.), THYS (O.), DELCROIX (G.) et DURET (R.L.) .- Un cas de porphyrie aiguë intermittente chez une femme de 52 ans déclenchée par l'ingestion d'un barbiturique allylique. *Acta chir. Belg.*, 2, 180-194, 1964.
127. RIMINGTON (C.) et DE MATTEIS (F.) .- Oral contraceptives and Acute intermittent Porphyria. *The Lancet*, 1, 270, 1965 .
128. HAEGER-ARONSEN (B.) .- *S.Afr. Journ. Lab.clin. Med.*, 9, 288, 1963.
129. WELLAND (F.H.), HELLMAN (E.S.), GADDIS (E.M.), COLLINS (A.), HUNTER (G.W.), et TSCHUDY (D.P.) .- Factors effecting the excretion of porphyrins precursors by patients with acute intermittent porphyria. The effect of Ethinyl- Estradiol. *Metabolism*, 13, 251-258, 1964.
130. WETTERBERG (L.) .- Oral contraceptives and acute intermittent porphyria. *The Lancet* II, 1178-1179, 1964.
131. REDEKER (A.G.) .- Cité d'après RIMINGTON et DEMATTEIS (127).
132. BARICH (L.L.) et al.- Toxic Liver Damage in Mice After Prolonged Intake of Elevated Doses of Griseofulvin. *Antibiot. Chemoter*, 11, 566, 1961.
133. HURST (E.W.) and PAGET (G.E.) .- Proto-porphyrin, Cirrhosis and Hepatomata in Livers of Mice Given Griseofulvin. *Brit. Journ. Derm.*, 75, 105, 1963.
134. DE MATTEIS (F.) and RIMINGTON (C.) .- Disturbance of Porphyrin Metabolism caused by Griseofulvin in Mice. *Brit. Journ. Derm.*, 75, 91, 1963.
135. GAJDOS (A.) .- Porphyrie expérimentale induite chez le rat blanc par la griseofulvin . *C.R. Soc. Biol.*, 158, 1316-1319, 1962.
136. LEVIT (E.J.), NODINE (J.H.) et PERLOFF (W.H.) .- Progestérone induced porphyria. *Am. Journ. Med.*, 22, 831, 1957.
137. MAASE (G.) .- Über das Auftreten von Skatolfarbstoffen im Harn bei akuter Hämatorporphyrie . *Zeitschrift für klinische Medizin*, 99, 270-285, 1924.
138. DURST (J.B.) et KREMBE (M.A.) .- Porphyria and pregnancy. *Journ. Of Americ. Med. Assoc.*, 160, 165-168, 1956.
139. WATSON (C.J.), RUNGE (W.) et BOSSENMAIER (I.) .- *Metabolism*, 11, 1129, 1962.
140. GRANICK (S.) .- *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 123, 188-197, 1965.
141. KÄMMERER (H.) .- *Klin-Wochenschr.*, 9, 1658, 1930.
142. SCHNECK (J.M.) et MAC ARTHUR (F.) .- Neuro-psychiatric aspects in the case of a Negro. *J. New. and Ment. Dis.*, 104, 432-437, 1946.
143. LEMERE (F.) .- The treatment of psychiatric complication of porphyria with electroshock. *Am. Journ. Psychiatr.*, 111, 41-42, 1954.
144. EICHLER (P.) .- Zur Kenntnis der akuten genuinen Hämatorporphyrie. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 191, 363-379, 1932.

145. PERRAULT (M.), KLOTZ (B.), CANIVET (J.) et CAROIT (M.) .- Porphyrie aiguë; particularités anatomo-bio-cliniques concernant le porphobilinogène et les porphyrines urinaires. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 30, 1048-1058, 1953.
146. DEPARIS (M.), CANIVET (J.), BONNIOT (R.) et ROSSIGNOL (P.) .- Sur un cas de porphyrie aiguë. Etude clinique et biochimique d'une attaque. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. 705-715, 1950.
147. BRETON (P.) .- Porphyrinurie spontanée idiopathique avec quadriplégie. Guérison par l'association amide nicotinique, vitamine B1. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 60, 66-67, 1944.- A propos d'un cas de porphyrinurie spontanée idiopathique avec quadriplégie. Guérison par l'association aneurine-amide nicotinique. Revue de Diététique, 133-140, 1944.
148. LINDER (G.C.) .- Salt Metabolism in acute Porphyria. The Lancet, 253, 649-652, 1947.
149. ABRAHAMS (A.), GAVEY (C.J.) et MACLAGAN (N.F.) .- A fatal case of acute porphyria with unusual features. Brit. Med. Journ., II, 327-329, 1947.
150. CALVERT (J.) .- Haematoporphyrinuria. Lancet, II, 1807, 1900.
151. WEILL-BOUSSON, DORMED (M.) et BATZENSTLAGER (A.) .- Porphyrie aiguë intermittente à propos de 4 cas. Strasbourg Méd. 6, 472, 1957.
152. DUBARRY (I.J.), DUBARRY (E.) et BIESSY (R.) .- Deux cas de porphyries aiguës. Arch. des maladies de l'appareil digestif. 48, 1750-1754, 1959.
153. LANGERON et PREVOST .- Porphyrie et syndrome abdominal pseudo-chirurgical. Journ. Soc. Méd. Lille, 82, 469-478, 1964.
154. DOW (R.S.) .- The E.E.G. findings in acute intermittent porphyria. E.E.G. clin. Neurophysiol. 13, n°3, 425-437, 1961.
155. MAZINGARBE (A.), BERTILLON (F.) et JACQUELIN (A.). La Presse Médicale 64/27, 627-631, 1956.
156. HOLLAND (G.) et SCHURMEYER (A.) .- Klin. Wochenschr, II, 1221, 1932.
157. UDWARDY (Z.) .- Röntgensymptom der durch Porphyrin verursachten Erkrankungen des Magens. Darms Traktus. Roentgenpraxis, 8, 289-302, 1936.
158. CALVY (G.L.) .- Consideration on surgical diagnosis in porphyria. S.G.O. Juin 1950.
159. SALMON (J.), VAN CAUWENBERGE, BARAC .- Revue Med. Liège 1961.
160. BEJUL (A.) et GELMAN (I.) .- Ein Fall akuter essentieller. Hämatoporphyrurie welcher mit einer stürmischer Hämolyse und spastischem Ileus einherging. Mün. ch. med. Woch. 745-746, 1929.
161. ASSMAN (H.), WEISS, MASON et FERNHAM .- Acta radiol. 6, 85, 1926.
162. MASON (V.R.), COURVILLE (C.) et ZISKIND (E.) .- The porphyrins in human disease. Medicine, 12, 355-439, 1933.
163. CLAISSE (R.) .- Accidents digestifs des porphyries. Paris Méd. 9 septembre 1950.
164. GEISSLER (J.) .- Zur Kenntnis der Porphyria. Acta. Klin. Woch. 18, 378-380, 1939.
165. LANGECKIOD .- Cité par VANNOTTI (54).
166. CALVY (G.L.) .- The clinical significance of acute porphyria. Am. Journ. gastroenterol., 25, 266-278, 1956.
167. JACQUELIN (A.) .- A propos des formes pseudo-chirurgicales des porphyries. Thèse, Paris, 1955.
168. BONDUELLE (M.) .- La forme cyclique des polyradiculonévrites des porphyries aiguës. Pronostic. Séquelles. Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris, 115, 1115-1124, 1964.
169. GOLDEN (L.A.) .- Hematoporphyrinuric neuritis. Am. Journ. of the med. Sci., 206, 474-479, 1943.
170. DE GENNES (L.), BRICAIRE (H.) et TUBIANA (M.) .- La porphyrie aiguë intermittente. Ann. de Méd., 50, 56-71, 1949.
171. BONDUELLE (M.) et GUILLARD (A.) .- Manifestations neurologiques des porphyries. Encyclopédie Méd. Chir. 17.035.
172. GARCIN (R.) et LAPRESLE (J.) .- Manifestations nerveuses des porphyries. Sem. des Hôp.
173. DENNY-BROWN (D.) et SCIARRA (D.) .- Changes in the nervous system in Acute Porphyria.
174. HIJMAN VAN DER BERG (A.A.) et GROTEPASS (W.) .- Porphyrinémie ohne Porphyrinurie. Klin. Woch. 12, 586-589, 1933.
175. MOUQUIN (M.), MACREZ (G.) et BASTIN (R.) .- Sur un cas de Porphyrinurie primitive avec paralysies, traitée par l'association amide nicotinique-vitamine B et guérie. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 61, 187-189, 1945.

176. HARE (L.) et WILMORE (R.) .- Acute Porphyria. The amer. Journ. of med., 5, 53-58, 1948.
177. SIGWALD, BONDUELLE et PIOT ; un cas de porphyrie aiguë avec manifestations méningées. Soc. Fr. Neuro., 30 mars 1950.
178. BALLIVET (J.) et MICHIELS (R.) .- Porphyrie aiguë familiale. Traitement par exsanguino-transfusion. Soc. Méd. Lyon, 1, 667-676, 1960.
179. BINGEL (A.) .- Über Porphyrie. Fortschritte der Neurologie Psychiatrie, 9, 265-276, 1937.
180. PERON (N.), DROGUET (P.) et GOULON (M.) .- Porphyrinurie avec polynévrite. Revue neurol., 81, 752-755, 1949.
181. MAGENDANTZ (H.) .- Ein Fall von akuter Porphyrie. Der Nervenarzt, 2, 76-81, 1936.
182. PALMER (H.W.) .- A case of acute idiopathic hematorporphyria with acute ascending paralysis. Ann. of Inter.Med., 13, 1500-1518, 1939-1940.
183. PRUNTY (F.T.G.) .- Acute Porphyria. Arch. of Inter.Med., 77, 623-642, 1946.
184. EHRENBERG (L.) .- Zur Kasuistik der mit Landrysher Lähmung einhergehenden Porphyrinurie. Klin. Woch., 2, 1508-1509, 1923.
185. BAKER (A.B.) et WATSON (C.J.) .- The central nervous system in porphyria. Journ. of Neuro-pathology and experim. neurology, 4, 68-76, 1945.
186. BOULIN (R.), GARCIN (R.), NEPVEUX (F.) et ORTOLAN .- Porphyrinurie primitive à forme paralytique. La Presse Méd., 1755-1757, 1937.
187. ALAJOUANINE (J.), CASTAIGNE (P.), GAJDOS (A.), et LEPERCQ (G.) .- Un cas de porphyrie idiopathique avec paralysies. Bilan clinique dix mois après le début. Etude biochimique. Rev.Neur., 82, 4, 281-284, 1950.
188. GARCIN (R.), ESCALIER (A.), GAJDOS (A.), GAJDOS-TOROK (M.), GODLEWSKI (S.), et LAPRESLE (J.) .- Porphyrie aiguë avec présence dans les urines à côté de l'uroporphyrine III A 3,5 et 7 carboxyles. Etudes cliniques et biochimiques. La Presse Médicale, 61, 959-960, 1953.
189. ELIASER (M.) et KONDO (B.) .- Electrocardiographie changes associated with acute porphyria. Americ. Heart Journ., 24, 696-702, 1942.
190. HARBITZ (F.) .- Hematorporphyrinuria as an independant disease ("hematorporphyria") and as a symptom of liver disease and intoxications. Arch. of inter.med., 33, 632-642, 1924.
191. JORGENSEN (J.) et WITH (F.K.) .- Acute Porphyria. The Lancet 252, 54-56, 1947.
192. MELKERSSON (E.) .- Un cas de Porphyrie aiguë spontanée avec symptômes nerveux et une brève revue de la question des Porphyries. Acta medica Scandinavica. 63, 153-173, 1927.
193. THIELE (R.) .- Monatschr.psych. neur., 55, 337, 1924.
194. BOULIN (R.), JUSTIN-BESANCON (L.), NEPVEUX (F.) et GEFFROY .- Coproporphyrinurie traitée par la Vitamine PP. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 10, 474-479, 1939.
195. BOUDIN et BARBIZET .- Cité d'après BONDUELLE (168).
196. DISCOMBE (G.) et DA SILVA (J.L.) .- Acute idiopathic porphyria. Brit. Med. Journ., II, 491-493, 1945.
197. ROBERT D'ESHOUGES (J.), SMADJA (A.), BENSALD (J.), BIANCHI (G.) et ENGEL (A.M.) .- Porphyrie aiguë intermittente à forme convulsive. Algérie Méd., 66, 655-663, 1962.
198. HIERONS (R.), KENNEDY (W.A.) et BUTCHER (D.M.) .- The E.E.G. changes in acute porphyria. VII^e Congrès International de Neurologie. Rome, sept. 1961. Résumé in "Point Meetings". Excerpta medica Ed., n° 39, 12.
199. REY-BELLET (J.) .- Evolution E.E.G. de plusieurs cas de porphyrie aiguë intermittente avec troubles mentaux. Revue Neurol. 106, 2, 147-151, 1962.
200. OLMSTEAD (E.G.) .- The neuropsychiatric aspects of abnormal porphyria metabolism. Journ. Nerv. Ment. Dis., 117, 300-309, 1953.
201. CROSS (I.N.) .- Porphyria a deceptive syndrome. Am. Journ. Psychiatr., 112, 1010-1014, 1956.
202. PAREDES (A.) et JONES (H.) .- Psychopathologie de la porphyrie aiguë intermittente. Relation de cas. Journal Nerv. Ment. Dis., 129, n°3, 291-295, sept. 1952.
203. MASSA (M.) .- Contribucion al estudio del hydroa - vacc. de Bazin. Actas dermosifiliograficas, 27, 143, 1934.
204. MOLLER (F.) et PERSSON (S.) .- Svenska Läktidning, 31, 1001, 1934.
205. KORNIEY (S.) .- La signification de la porphyrine dans la pathogénie de la psychose de Korsakoff. Congrès Neurologique International de Copenhague, 1939. In Revue Neurologique, 72, 404, 1939-1940.

206. CLARK (E.E.) et LAWRENCE (H.E.) .- Acute porphyria. J. Nerv. and Ment. Dis., 108, 502-506, 1948.
207. FREEMAN (J.G.) et KOLB (L.C.) .- Acute intermittent porphyria, associated psychiatric syndromes treated with electroshock. Proc. Staff. Meet. Mayo, 26, 401-406, 1951.
208. PRUNTY (F.T.G.) .- Sodium and chloride depletion in acute porphyria with reference to the status of adrenal cortical function. J. Clin. Invest., 28, 690, 1949.
209. PICHETTE LONG .- Les porphyrinuries. Union Méd. Canada, 84, mai 1955.
210. GÜNTHER (H.) .- Arch. f. path. anat. 230, 149, 1920.
211. DE JONGH (C.) .- Nederl. Tijdschr. Geneesk, 78, 1098, 1934.
212. RUBINO (F.), LINARI (F.) VARESE (D.) MEO (G.) .- Aspetti della funzione renale, in corso di porfiria acuta intermittente. Minerva Medica, 56, 911-917, 1965.
213. AULLAS (M.) .- Contribution à l'étude clinique et thérapeutique de la porphyrie aiguë intermittente. Thèse Paris, 1955.
214. COTTIER (P.), BLASER (E.) .- Die Nierefunktion bei einem Fall von akuter Porphyrie mit Hypertonie. Helv. Med. Acta, 2, 505, 1955.
215. LINQUETTE (M.), LORRAIN (A.), PETIT (H.), FOSSATI (P.) .- Poussées d'hyperazotémie au cours de l'évolution d'une porphyrie aiguë intermittente. Lille Médical, 10, 631-632, 1957.
216. FANCONI .- Cité d'après RUBINO (212).
217. CALVERT (R.J.) et RIMINGTON .- Porphyria cutanea tarda in relapse : a case report. Brit. Med. J., 2, 1131, 1953.
218. LUDWIG (G.) et GOLDBERG (M.) .- Hyponatremia in acute intermittent porphyria probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Ann. New-York Acad. Sc. 104, 710, 1963.
219. BONDUELLE (M.), BOUYGUES (P.) et PUECH (H.) .- Les manifestations neurologiques de la porphyrie aiguë. La forme polynévritique à évolution cyclique. La Presse Médicale, 65, 199-202, 1957.
220. WIART .- La porphyrie aiguë intermittente; Manifestations cardio-vasculaires. Thèse Médecine Nantes 1962.
221. BLUM (L.) et CARLIER (P.) .- Deux cas d'Hématoporphyrine. Analysé dans la Presse Médicale, 42, 1927.
222. RAVN (J.) .- Störung der Leberfunktion bei zwei Fällen akuter Porphyrie nebst einigen Bemerkungen über den Begriff Porphyrie. Acta psych. et neuro., 10, 459-480, 1935.
223. HALPERN et COBSEY .- Porphyria aiguë idiopathique. The Medical clinics of North America, 30, 385-396, 1946.
224. HEGGLIN .- Arch. Kreislaufforsch, 13, 173, 1944.
225. CROUCH (R.B.) et HERRMANN (C.R.) .- E.C.G. dans la porphyrie aiguë intermittente. Am. Heart Journ., 49, 5, 1955.
226. De GRAILLY (R.), LEGER (H.), LEURET (J.Ph.) et AUBERTIN (J.) .- Porphyrie aiguë et troubles cardio-vasculaires. Sem. des Hôp., 41, 1471-1479, 1960.
227. MULLER (C.A.) .- Porphyrie aiguë intermittente traitée par hibernation. Presse Médicale, 82, 1711-1712, 1955.
228. EILENBERG (M.-D.) et SCOBIE .- Prolonged neuropsychiatric disability and cardiomyopathy in acute intermittent porphyria. The Brit. Med. J., 5176, 858-859, 1960.
229. CANIVET (J.) .- Troubles de la pigmentation cutanée au cours des porphyries. La Rev. du Prat., 7, 3099 - 3112, 1957.
230. DISCOMBE (G.) et TREIP (C.S.) .- Cutaneous manifestations of porphyria. Brit. Med. J. 2, 1134 - 1136, 1953.
231. BIELICKY (T.) et BERMAN (J.) .- Etude étiologique de la porphyrie cutanée tardive sur la base de 52 cas personnels. Communication au IX^e Congrès assoc. dermat. syphil. langue franç., volume des rapports, 199-202, 1956.
232. BOULIN (R.) et UHRY (P.) .- Porphyrinuries - Encyclopédie Méd. Chir., Tome Nutrition, 10.534 C., 1944.
233. LEONARD (J.M.) .- Porphyrie et anesthésie. Anesthésie - analgésie, 21, 303-308, 1964.
234. CHANDLER (F.G.), HARRISON (G.A.) et RIMINGTON (C.) .- Clinical porphyrinuria, with report of a case of the acute idiopathic type. Brit. Med. Journ., 1173-1180, 1939.

235. COULANJOU (J.), POUDEROUX et DEROUET .- Porphyrie aiguë intermittente grave avec séquelles neurologiques ; action favorable du 4560 RP. *Rev. Neuro.*, 88, 122, 1953.
236. TSCHUDY (D.P.) .- Biochemical lesions in porphyria, *Journ. Americ. Med. Assoc.*, 191, n° 9, 718-730, 1965.
237. WELLAND (F.H.), HELLMAN (E.S.), GADDIS (E.M.), COLLINS (A.), HUNTER (G.W.) et TSCHUDY (D.P.) .- Factors affecting the excretion of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria, the effect of diet. *Metabolism*, 13 n° 3, 232-250, 1964.
238. GAJDOS (A.) et GAJDOS-TÖRÖK (M.) .- Action de l'A.M.P. sur la porphyrie du rat blanc provoquée par l'allyl - isopropyl - acétyl - carbamide. *C.R. Soc. biol.*, Paris, 156, 1565-1566, 1962.
239. WATSON (C.J.), TADDEINI (L.) et BOSSENMAIER (I.) .- Present status of the Ehrlich aldehyde reaction for urinary porphobilinogen, *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 190, 501-504, 1964.
240. WATSON (C.J.), BOSSENMAIER (I) et CARDINAL (R.) .- Acute intermittent porphyria urinary porphobilinogen and other Ehrlich reactors in diagnosis, *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 175, 1087-1091, 1961.
241. WATSON (C.J.) et SCHWARTZ (S.) .- Simple test for urinary porphobilinogen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 47, 393-394, 1941.
242. MONNIER (P.), PEYREFITTE (G.) et PARADO (C.) .- La porphyrie aiguë intermittente, article à paraître dans le *Lyon Pharmaceutique*.
243. RODIER (J.) et MALLEIN (R.) .- Manuel de Biochimie pratique, Maloine Ed., Paris, 1961.
244. CASTAIGNE (P.), CAMBIER (J.), BRUNET (P.) et DEVOISE (C.) .- Le test de charge au glyco-colle au cours des porphyries aiguës intermittentes. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 115, n° 13, 1145-1149, 1964.
245. RICHARDS (F.F.) et SCOTT (J.J.) .- Glycine Metabolism in Acute Porphyria. *Clin. Sc.*, 20, 387-400, 1961.
246. GRAF (W.), KIMBELL (K.H.) et HENNING .- Effect of coproporphyrin. Clinical and experimental study. *Zeitschrift für Klinische Medizin*, 154, 187, 1956.
247. BOULE (G.) .- Le Syndrome Pseudo-chirurgical des Porphyries Idiopathiques. Thèse Médecine Lyon 1960.
248. SCHMID (R.), SCHWARTZ (S.) and WATSON (C.J.) .- Neuere ergebnisse auf den gebiete der porphyrien. *Acta Haematologica*, 10, 150, 1953.
249. TEN YECK (F.W.), MARTIN (W.J.), KERNOHAN (J.W.) .- Acute porphyria necropsy studies in nine cases. *Proceeding of Mayo Clinic*, 36, 409-422, 1961.
250. VAN BOGAERT cité d'après De GRAILLY (226).
251. SAINT (E.G.), CURNOW (D.), PATON (R.) et STOKES (J.B.) .- The British Medical Journal, 1, 1182, 1954.
252. ERLANDSSON et LUNDQVIST .- Cités d'après WALDENSTRÖM (14).
253. RIEDERER (J.) .- Treatment of acute porphyria with cytochrome C. *Med. Klin.*, 56, 96-98, 1961.
254. GIACCHE (O.) .- Consideration on a case of mixed porphyria treated with prednison. *Gazetta Med. Ital.*, 119, 234-238, 1960.
255. PETERS (H.A.), EICHMAN and RESSE .- Therapy of acute chronic and mixed hepatic porphyria patients with chelating agents. *Neurology*, 8, 621-632, 1958.
256. LAST (P.M.) .- Haemodialysis in acute porphyria. *Med. Journ. of Australia*, 2, n° 18, 749-750, 1963.
257. JUTZLER (G.A.), NEUHEISEL (S.), SCHMID (P.) et FUNK (F.) .- Extrakorporeale Hamodialyse bei akuter intermittieren der Porphyrie. *Dtsch. Med. Wochr.*, 89, n° 17, 840-842, 1964.
258. GAJDOS (A.) .- Le traitement de la porphyrie par l'acide adénosine - 5 - monophosphorique. *Giornale di Clinica Medica*, Bologne, 2, 153-166, 1962.
259. VILDE et BERMOND .- Porphyries et acide Adénosine - mono - Phosphorique. *Revue Méd. du Nord - Est*, n° 78, 1962.
260. GERBAUT (P.), LOCHARD (J.), HARTEMANN (P.), LORRAIN (J.), WEBER (M.) et BAGGIO (J.) .- Porphyrie aiguë idiopathique. A propos d'un cas avec prothèse respiratoire durant quatre mois. *Ann. Méd. Nancy*, 2, 914-923, 1963.
261. LUDWIG (G.D.) et GOLDBERG (M.) .- Miscellaneous errors of metabolism. In "Year book of Medicine", Ed. : Bandy P.K. Chicago, 713, 1962-1963.

Éditions F.O.T.

LYON

1965

